

Синдром избыточного роста метаногенной флоры у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

В.И.Пилипенко, В.А.Исаков

Отделение гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУ Научно-исследовательский институт питания РАН, Москва

В патогенезе синдрома раздраженного кишечника (СРК) взаимодействие кишечной флоры со слизистой оболочкой занимает одну из ключевых ролей. Начиная с рождения организм человека обладает способностью регулировать состав микробных экосистем продукцией антимикробных пептидов [1]. С другой стороны, микроорганизмы, оказывая влияние на разные сигнальные пути человека, способны вмешиваться в функционирование органа – среды обитания более благоприятным для себя образом, и правильное созревание и эффективность иммунной системы человека во многом опосредованы влиянием представителей его микрофлоры [2].

К настоящему моменту стало известно, что пробиотические бактерии способны взаимодействовать с клетками организма-хозяина вмешательством в работу межклеточных путей передачи сигналов [3]. Секретируемые бактериальные продукты (пептиды, короткоцепочечные жирные кислоты, бактериоцины, оксид азота) и нежизнеспособные структурные компоненты бактерий (ДНК, протеины, липополисахариды) могут вызывать специфический ответ со стороны организма человека: например, изменяя активность факторов транскрипции – нуклеарного фактора κВ (NF-κB) и активирующего белка AP-1, либо через протеинкиназы, активируемые митогенами, либо протеинкиназы С и фосфатидил-инозитол-3-киназу [3, 4]. Значимое увеличение бактериальной массы в просвете кишки приводит к усилению потока сигналов с рецепторных полей, и физиологическое регуляторное влияние микрофлоры становится патофизиологическим, что может объяснить появление симптомов СРК.

По данным литературы, синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке выявляется у 69–84% больных с СРК [5]. К настоящему времени дилемма: СРК приводит к СИБР или СИБР вызывает симптомы СРК – остается нерешенной. Конкретными патофизиологическими звеньями в случае функциональных заболеваний могут служить нарушения транзита содержимого по кишке, изменения кишечной проницаемости, избыточное высвобождение провоспалительных цитокинов и транслокация эндотоксинов и липополисахаридов в кровоток [6]. «Золотым стандартом» диагностики СИБР принято считать культуральное исследование аспирата тонкой кишки. Если в норме содержание бактерий в грамме кишечного содержимого не превышает 10^3 КОЕ, то диагностическим порогом СИБР принято считать уровень обсеменения более 10^5 КОЕ [5]. Однако эта методика имеет серьезные ограничения: если учитывать, что миграция бактерий толстой кишки начинается от дистальной части к проксимальной, то ранние формы СИБР этим методом не будут диагностированы; также следует принимать во внимание, что значительная часть бактерий кишечника не способна давать рост на искусственных питательных средах и эти микроорганизмы останутся неучтенными. Водородный дыхательный тест с лактулозой – наиболее распространенный в клинической практике метод определения СИБР. Растворенная в во-

де порция лактулозы при прохождении по тонкой кишке метаболизируется бактериями с выделением водорода, метана и т.д. Эти газы из просвета кишки всасываются в кровь, попадают в легкие, где смешиваются с выдыхаемым воздухом и могут быть количественно оценены анализатором прибора. Концентрация водорода более 20 ppm в течение первых 120 мин теста считается диагностически значимой для диагностики СИБР. Однако этот тест может дать ложноотрицательный результат в случае, когда доминирующая флора выделяет не водород, а метан. Для расширения возможностей метода в клинической практике появились приборы с возможностью регистрации количества как водорода, так и метана в выдыхаемом воздухе. Наиболее типичным представителем метаногенов в микрофлоре человека является *Methanobrevibacter smithii*, причем 10% прокариот в кишечнике человека принадлежит этому виду [7]. Исследователи считают, что современная западная диета способствует колонизации толстой кишки *M. smithii*, но продукция метана и его концентрация в выдыхаемом воздухе могут варьировать 10-кратно: около 1/3 взрослой популяции западных стран ежедневно выделяют с дыханием от 40 мл до 4 л метана [8]. Археи считаются комменсалами, т.е. существуют совместно с другим организмом, не принося ему ни пользы, ни вреда. Выявление когорты пациентов с избыточным ростом метаногенной флоры важно ввиду того, что продукция метана ассоциирована с изменением тонуса нижнего пищеводного сфинктера [9], увеличением времени транзита содержимого по кишке, увеличением водородного показателя pH просвета кишки [10] и, таким образом, может влиять на выраженность имеющихся у пациента симптомов. Настоящим исследованием проведена попытка сопоставить клиническую картину СРК и ответ на лечение у пациентов с СИБР водородпродуцирующей и метанпродуцирующей флорой.

Пациенты и методы

Для сопоставления клинических проявлений разных вариантов СИБР обследованы 82 пациента с СРК (диагноз выставлен согласно Римским критериям III), средний возраст больных составил $41,5 \pm 16,5$ года (от 18 до 68 лет). Среди пациентов, включенных в исследование, 45% страдали вариантом СРК с диареей (СРКд) и 55% страдали вариантом СРК с запорами (СРКз). У включенных больных отсутствовали симптомы, свидетельствовавшие в пользу органической патологии (ректальное кровотечение, лихорадка, анемия, снижение массы тела). Помимо этого для исключения присутствия органической патологии всем больным при поступлении проводилась колоноскопия или ирригоскопия. Критерием исключения из исследования являлось применение антибиотиков/пробиотиков и кишечных антисептиков в течение 2 мес, предшествующих исследованию. Исследование проводилось в утренние часы после 12-часового голода, в ужин накануне исключался прием кисломолочных напитков и кондитерских изделий. После получения исходных значе-

Таблица 1. Распределение пациентов по группам согласно результатам дыхательного теста

Параметры/группы	Избыточный рост не выявлен	Избыток по H ₂ (более 20 ppm)	Избыток по CH ₄ (более 12 ppm)	Избыток как по H ₂ , так и по CH ₄
	n=10	n=40	n=24	n=9
Мужчины/женщины	3/7	20/20	8/16	3/6
СРКз/СРКд	4/6	16/24	24/0	5/4
ИМТ, кг/м ²	25,2±4,0	25,3±4,8	24,5±8,9	24,8±5,2
Анамнез, лет	3,8±2,5	7,5±6,5	6,6±6,0	4,3±4,1
IBSQoL/BEST	47,7/42,8	60,7*/46,4	72,2*/40,1	73,5/35,7

*p=0,05.

Таблица 2. Данные фактического питания в полученных группах

Параметры/группы	Избыточный рост не выявлен	Избыток по H ₂ (более 20 ppm)	Избыток по CH ₄ (более 12 ppm)	Избыток как по H ₂ , так и по CH ₄
	n=10	n=40	n=24	n=9
Кратность приемов пищи, раз в сутки	3,0±1,4	4,0±1,4	5,0±1,4	4,5±0,7
Белок, г	91,7±7,2	80,1±29,6*	112,3±6,4*	101,2±14,4
Жиры, г	98,2±43,3	93,7±33,4	73,3±13,2	114,7±46,7
Моно-/дисахариды, г	81,3±45,8	111,0±71,8	108,5±84,3	102,3±69,7
Углеводы, г	241,1±2,0	252,9±121,3	214,1±142,7	234,3±127,7
Пищевые волокна, г	6,9±5,6	15,5±8,4*	24,8±13,1*	13,0±2,5
Калорийность, ккал/сут	2222,0±369,0	2231,9±721,5	1973,0±664,0	2375,0±997,0

*p=0,05; **p=0,01.

ний содержания газов в выдыхаемом воздухе пациент выпивает 15 мл лактулозы, растворенной в 100 мл воды, после чего в течение 3 ч анализируется газовый состав выдыхаемого воздуха каждые 15 мин. Анализ газового состава осуществлялся аппаратом Gastro Check Gastrolyser фирмы Bedford (UK). Избыточный рост метаногенной флоры диагностировался при превышении уровня метана 12 ppm, водородпродуцирующей флоры – при превышении уровня водорода 20 ppm. Оценка фактического питания осуществлялась методом частотного анализа дневников питания. У всех пациентов ежедневно оценивался уровень выраженности жалоб (абдоминальной боли, вздутия живота, тяжести в желудке, чувства неполного опорожнения кишечника, тошноты, изжоги, эмоционального дискомфорта) по 5-балльной шкале Лайкерта, каждое опорожнение кишечника регистрировалось, консистенция каловых масс оценивалась Бристольской шкалой, для оценки качества жизни использовались 36-позиционный вопросник IBSQoL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life) и инструмент оценки тяжести СРК BEST.

Для статистической компьютерной обработки данных использовался пакет программ SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc., USA). С его помощью проводилась оценка показателей выборки методами дескриптивной статистики; для сравнения зависимых выборок использовался непараметрический тест Вилкоксона; для сравнения результатов между группами использовался метод Манна–Уитни. Достоверность результатов устанавливалась при значениях p<0,05.

Результаты и обсуждение

В рамках исследования методом водородно-метанового дыхательного теста с лактулозой были обследованы 83 пациента с СРК. Распределение по результатам представлено в табл. 1. Как следует из таблицы, половые различия между группами незначительны, но однородный состав группы метанпродуцентов в отношении задержки стула можно объяснить угнетающим действием метана на моторику кишечника. Среди пациентов всех групп не выявлено различий по величине индекса массы тела (ИМТ). Показатели качества жизни были ниже в группе с избыточным ростом водородпродуцирующей флоры. Различия между группами в продолжительности анамнеза заболевания оказались

недостовверными, хотя наибольшая продолжительность заболевания отмечалась в группе с избыточным ростом по водороду, что сочетается с большей выраженностью в этой группе снижения качества жизни.

Результаты исходного уровня питания пациентов, полученные методом частотного воспроизведения, представлены в табл. 2.

Ввиду неравной численности групп оценить достоверность различий диетологического анамнеза между группами удалось лишь в отношении групп с избыточным ростом по водороду и ростом по метану. Так, в группе с повышенной активностью метаногенной флоры отмечено достоверно более высокое потребление белка и пищевых волокон в рационе. Однако потребление углеводов в этой группе достоверно ниже за счет более низкого поступления крахмалов (так как уровень моно-/дисахаридов в этих группах сопоставим). Избыток волокон в рационе можно объяснить однородным составом группы метанопродуцентов в отношении задержки стула, которую в домашних условиях пациенты пытаются преодолеть диетологически – насыщая свой рацион продуктами с высоким содержанием пищевых волокон. Однако пищевые волокна известны способностью снижать концентрацию желчных кислот в толстой кишке, с другой стороны – известно, что желчные кислоты способны угнетать метаногенез [10]. Увеличенное количество пищевых волокон в рационе может способствовать метаногенезу, снижая концентрацию желчных кислот. Более интересными представляются выраженные достоверные различия в потреблении белка, которые могут быть ответственными за преобладание водород- или метанпродуцирующей флоры в кишечнике – избыток белка в рационе из-за относительной недостаточности кишечной стенки по его утилизации может способствовать поступлению нерасщепленных и/или невоссавшихся пептидных остатков в толстую кишку, где они могут послужить факторами роста протеолитических микроорганизмов. Более низкий уровень потребления крахмала в этой группе может способствовать снижению конкурентной активности со стороны сахаролитических микроорганизмов.

При сопоставлении исходной клинической картины в полученных группах были выявлены следующие особенности жалоб, выраженных шкалой Лайкерта (табл. 3).

Таблица 3. Выраженность исходных жалоб в группах

Жалобы/группы	Избыток по H ₂ (более 20 ppm)	Избыток по CH ₄ (более 12 ppm)	Избыток как по H ₂ , так и по CH ₄
	n=40	n=24	n=9
Изжога	1,4±0,7	1,3±0,4	1,0±0
Боли в животе	1,9±0,7	2,3±1,1	3,5±0,7
Вздутие живота	2,2±0,9*	2,9±0,5*	4,3±0,4
Тяжесть в желудке	2,3±1,1	2,5±0,8	2,3±0,4
Неполное опорожнение	2,3±1,2	2,5±1,2	2,0±1,4
Тошнота	1,3±0,6	1,2±0,4	2,0±1,4

*p=0,05.

Таблица 4. Объективные параметры стула

Параметр/группы	Избыток по H ₂ (более 20 ppm)	Избыток по CH ₄ (более 12 ppm)
	n=16	n=24
Частота стула, раз в сутки	0,8±0,6*	0,5±0,3*
Индекс Бристольской шкалы	2,7±1,7	2,2±1,4

*p=0,05.

Можно заключить, что наличие избытка метаногенной флоры способствует достоверно более выраженному вздутию живота, тенденции к большей выраженности абдоминальной боли, тяжести в желудке и неполному опорожнению кишечника у пациентов этой группы. В группе избыточного роста как по метану, так и по водороду также имеется тенденция к большей интенсивности этих жалоб, однако из-за малой численности группы мы не смогли получить статистическое подтверждение этого факта.

Для сопоставления параметров стула ввиду отсутствия пациентов с диареей в группе метанопродукторов мы сравнивали их с водородпродуцирующими пациентами с СРКз (16 человек). Частота стула пациентов с избытком метаногенной флоры была достоверно ниже, чем в группе водородпродуцентов (табл. 4).

Для лечения СИБР в тонкой кишке нами обычно применялась трехступенчатая схема: 1) пробиотик Энтерол по 1 капсуле 3 раза – в течение 2 нед, далее 2) кишечный антисептик Интетрикс по 2 капсулы 2 раза – в течение 10 дней и 3) антибиотик Альфа нормикс 200 мг по 1 таблетке 3 раза – 7 дней с контролем эффекта дыхательным тестом с лактулозой между ступенями. Ниже представлены результаты лечения пациентов обеих групп избыточного роста препаратом первой ступени. На рис. 1 и 2 отражена динамика основных жалоб пациентов с СРК после назначения пробиотика, в группе избытка метана выраженность абдоминальной боли и вздутия живота за период наблюдения

достоверно не изменилась, в то время как в группе пациентов с избытком водорода интенсивность этих жалоб достоверно уменьшилась к 14-му дню наблюдения.

В обеих группах пациентов с СРКз отмечалась тенденция к увеличению частоты стула, однако в группе с избыточным ростом водородпродуцирующих микроорганизмов частота стула приблизилась к нормальной величине через 1 нед лечения, а в группе метанопродукторов даже на 14-й день большая часть пациентов жаловалась на недостаточную частоту опорожнения кишечника (рис. 3), что выражено снижало их приверженность лечению и может свидетельствовать о недостаточной эффективности пробиотических препаратов в лечении этой группы пациентов. Можно предположить, что пациентам с выявленным избыточным ростом метаногенных микроорганизмов терапию избыточного роста следует начинать с назначения кишечных антисептиков, которые обеспечат более быстрый ответ на терапию.

Некоторая разнородность данных внутри групп может объясняться следующими причинами. Продукция метана находится в зависимости от доступности сульфатов в кишечном содержимом – сульфатредуцирующие бактерии конкурируют с метаногенами за водород как исходный продукт своих синтетических процессов [10]. Пищей с высоким содержанием серы являются капуста, соя, некоторые виды хлеба, сухофрукты, некоторые сорта пива и вина. Сульфаты добавляются в еду пищевой промышленностью как консерванты,

Рис. 1. Динамика выраженности абдоминальной боли.

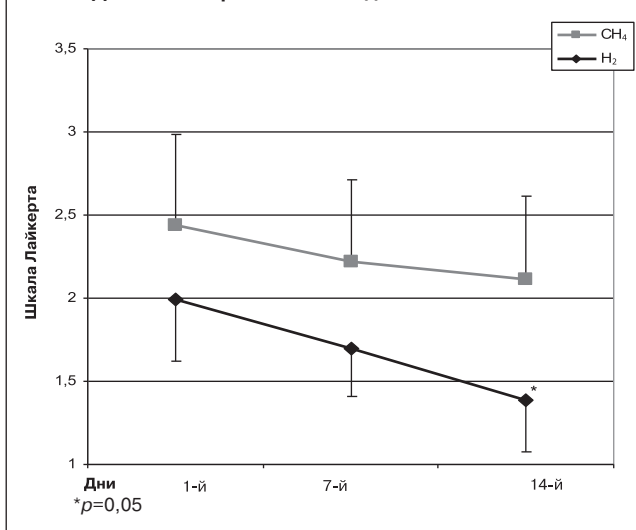
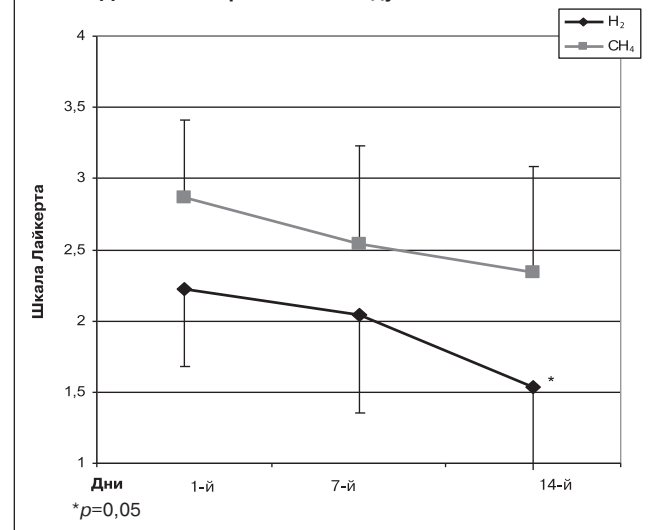
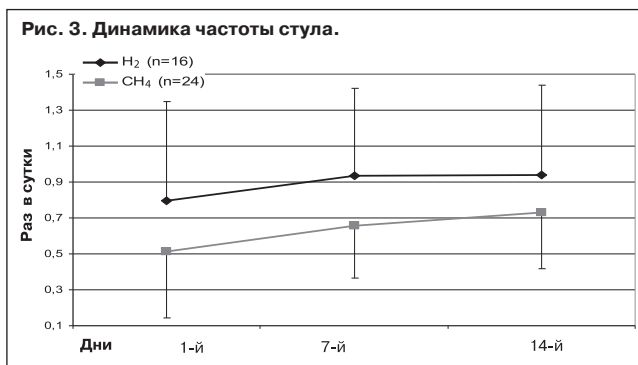


Рис. 2. Динамика выраженности вздутия живота.





регуляторы pH, для контроля ферментации. Эндогенными источниками сульфатов являются высокосульфатированные полисахариды (хондроитинсульфат) и муцины. По сравнению с метаном, который относительно безвреден, сероводород потенциально токсичен для колоноцитов и может иметь определенное патогенетическое значение. К сожалению, в нашем исследовании мы не могли как учитывать поступление сульфатов с пищей, так и оценивать содержание сульфатов в кишечном содержимом.

Стоит отметить, что метан становится детектируемым в выдыхаемом воздухе при концентрации *M. smithii* более 10⁸/г сухого веса содержимого кишки. Следовательно, часть пациентов – с отрицательным тестом на метан – могут быть в пограничном статусе по числу метаногенных бактерий в толстой кишке, и стойкое увеличение ими потребления пищевых волокон может способствовать конверсии их в группу метанопродуцентов. В некоторых работах зарубежных авторов высказывалось предположение, что продукция метана независима от поступления с пищей белка, жира, углеводов и пищевых волокон [10], однако относительно короткий период нагрузки (около 10 дней) нутриентами может быть недостаточным для адаптации бактериальной массы толстой кишки к увеличенному поступлению нутриентов и выявлению изменений метаногенного статуса.

Таким образом, внедрение в клиническую практику диагностических методик выявления СИБР у пациентов с СРК с определением метана и водорода позволяет выделить группу пациентов с возможно плохим субъ-

ективным и объективным ответом на лечение СИБР пробиотиками, требующим назначения более эффективных антибактериальных препаратов, например кишечных антисептиков. Для подтверждения данного предположения требуется проведение дополнительных исследований со специально разработанным дизайном.

Наличие характерных отклонений в пищевом статусе (избыточное потребление белка и пищевых волокон, низкое потребление сложных углеводов) у этих пациентов может способствовать формированию избыточной метаногенной флоры и возобновлению жалоб после лечения антибактериальными препаратами. Для достижения стойкого эффекта лечения такие больные нуждаются в диетологической консультации для разработки и применения на постоянной основе более сбалансированного рациона питания.

Литература

1. Dominguez-Bello MG, Blaser MJ. Do you have a probiotic in your future? *Microbes and Infection* 2008; 10: 1072–6.
2. Sobko T, Reinders CI, Jansson EA et al. Gastrointestinal bacteria generate nitric oxide from nitrate and nitrite. *Nitric Oxide* 2005; 13: 163–9.
3. Penner R, Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and nutraceuticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 596–603.
4. Shida K, Nanno M. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff. *Trends Immunol* 2008; 29: 565–73.
5. Spiegel BMR. Questioning the Bacterial Overgrowth Hypothesis of Irritable Bowel Syndrome: An Epidemiologic and Evolutionary Perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 461–9.
6. Quigley EMM, Stanton C, Murphy EF. The gut microbiota and the liver. *Pathophysiological and clinical implications. J Hepatol* 2013; 58: 1020–7.
7. Miller TL, Wolin MJ. Methanogens in human and animal intestinal tracts. *System Appl Microbiol* 1986; 7: 223–9.
8. Levitt MD, Furne JK, Kuskowski M et al. Stability of human methanogenic flora over 35 years and review of insights obtained from breath methane measurements. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 123–9.
9. Stefano MD, Corazza GR. Role of hydrogen and methane breath testing in gastrointestinal diseases. *Digestive and Liver Disease* 2009; 3 (Suppl): 40–3.
10. Fernandes J, Wolever T, Rao AV. Interrelationships between age, total dietary fiber intake and breath methane in humans. *Nutrition Research* 2000; 20: 929–40.

Применение антидепрессантов в лечении синдрома раздраженного кишечника

И.Д.Лоранская¹, Ю.А.Козлова²

¹Кафедра гастроэнтерологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва;

²ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр Департамента здравоохранения г. Москвы

Функциональная патология нижних отделов желудочно-кишечного тракта сегодня занимает первое место среди гастроэнтерологических заболеваний в большинстве стран мира [1]. Наиболее распространенным в данной группе является синдром раздраженного кишечника (СРК), который рассматривается как биопсихосоциальная патология, связанная с нарушением регуляции кишечных функций со стороны центральной нервной системы [2]. Заболевание имеет «доброкачественное» течение, не прогрессирует, не приводит к инвалидизации, но значительно снижает качество жизни больных. Экономические затраты, связанные с СРК, складываются из дорогостоящего об-

следования при верификации диагноза и компенсации временной нетрудоспособности [3].

Несмотря на большое внимание, которое уделяется изучению патофизиологии СРК на протяжении ряда десятилетий, основные причины и механизмы развития патологии по-прежнему остаются неясными.

До 1980-х годов формирование и течение функциональных расстройств кишечника связывали исключительно с нарушением его двигательной активности. По мере развития современных методов исследования стало очевидно, что дискинезия кишечника не коррелирует с выраженностью болевого синдрома и другой симптоматикой СРК. Нарушения моторики