УДК 616.12-008.331.1+616.34-008.87

DOI: 10.22141/2308-2097.4.62.2016.81091

СТЕПАНОВ Ю.М.[1], ЧАЛИЙ М.В.[2], КОНЕНКО І.С.[1]
[1]ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна
[2]Миколаївська обласна лікарня, м. Миколаїв, Україна

ОСОБЛИВОСТІ СИНДРОМУ НАДЛИШКОВОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО РОСТУ ТА ПОРУШЕНЬ МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ З ПОРТАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Резюме. Мета: *оцінити клінічні особливості хворих з портальною гіпертензією (ПГ) та синдромом надлишкового бактеріального росту (СНБР).* ***Методи.*** *Під спостереженням перебувало 67 хворих із синдромом портальної гіпертензії, віком від 43 до 81 року, які сформували 2 групи: I група — 60 пацієнтів із печінковою ПГ; II група — 7 хворих із позапечінковою ПГ. Проводили оцінку СНБР за допомогою сучасного газоаналізатора Gastro + Gastolyzer та встановлювали взаємозв'язок отриманих результатів з клінічними даними.* ***Результати.*** *Встановлено, що для пацієнтів із печінковою ПГ СНБР зустрічається частіше (80 %), ніж з позапечінковою ПГ (57 %) ($p < 0,05$). У хворих із вірусним походженням ПГ та алкогольним етіологічним фактором ПГ СНБР зустрічався з однаковою частотою. Відмічали підвищення трансаміназ у 70,1 % ($p < 0,05$) пацієнтів з СНБР. Залежності від стадії компенсації захворювання печінки (за Чайлдом — П'ю) та частоти СНБР виявлено не було. Спостерігалась обернена залежність між ступенем печінкової енцефалопатії та частотою СНБР.* ***Висновки.*** *Визначення СНБР водневим дихальним тестом може бути рекомендовано як сучасний, неінвазивний, простий у використанні метод, що дає змогу підвищити оцінку прогнозування та контролю лікування СНБР у хворих із ПГ. Перед призначенням лікування різних форм ПГ слід обов'язково діагностувати СНБР з метою запобігання прогресуванню та розвитку ускладнень.*

Ключові слова: *позапечінкова портальна гіпертензія, печінкова портальна гіпертензія, СНБР, дихальний водневий тест.*

Вступ

Розлад функцій одного з відділів травного тракту часто спричиняє порушення роботи та розвиток структурних змін інших органів, що відбивається на загальному стані організму [1, 13, 14]. Підвищення кишкової проникності, що в закордонній літературі визначається як синдром leaky gut, може бути основним чинником пасажу токсинів, антигенів або бактерій в організмі, що сприяє прогресуванню печінкового цирозу та його ускладнень [2, 16]. Останнім часом багато уваги приділяється роботі так званої печінково-кишкової вісі, тому що печінка та кишкова мікрофлора є основними системами, при взаємодії яких здійснюються процеси детоксикації [3, 14].

Уперше взаємозв'язок між хронічними дифузними захворюваннями печінки та змінами мікробіоти кишечника був описаний B. Hoefert понад 80 років тому [2]. У середині минулого століття науково обґрунтовано взаємозв'язок між рівнем абсорбції азоту

Адреса для листування з авторами:
Степанов Ю.М.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна
E-mail: gastrodnepr@i.ua

© Степанов Ю.М., Чалий М.В., Коненко І.С., 2016
© «Гастроентерологія», 2016
© Заславський О.Ю., 2016

з кишечника та виникненням печінкової коми. Пізніше було показано, що завдяки бактеріям кишечника, кількість яких при дифузних захворюваннях печінки з портальною гіпертензією (ПГ) у тонкому кишечнику збільшена, розвивається спонтанний бактеріальний перитоніт [3, 4]. У пацієнтів із хронічними захворювання печінки порушення складу нормальної кишкової мікрофлори виявляється практично в 100 % випадків, причому тяжкість клінічних проявів захворювання нерідко прямо пов'язують з вираженістю змін мікроекології кишечника [15].

Місцевим проявом надлишкової кількості умовно-патогенної флори в тонкій кишці є ураження слизової оболонки (СО) та порушення бар'єрної функції [5, 13]. З розвитком портосистемного шунтування та печінково-клітинної недостатності в печінку потрапляє значна кількість ендотоксинів. Схема патогенезу ураження печінки внаслідок існування синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) відображена на рис. 1.

У відповідь на дію ентеротоксинів, що надходять по системі портальної вени до печінки, спостерігаються синтез і секреція первинних медіаторів запалення, серед яких фактор некрозу пухлини, інтерлейкіни-6 та -8. Ці цитокіни індукують адгезію нейтрофілів та продукцію активних радикалів кисню, оксиду азоту, які викликають ураження ліпідного біслою самих гепатоцитів та їх органел, сприяють пригніченню в гепатоцитах мітохондріального дихання та призводять до їх загибелі [3]. При СНБР разом із вивільненням медіаторів запалення відбуваються перехресні реакції між мікробними антигенами та складовими тканин людини. Поряд із цим медіатори запалення відіграють також велику роль в розвитку та підтримці порушень гемодинаміки, характерної для ПГ [4].

Дослідження щодо ролі СНБР у прогресуванні позапечінкової портальної гіпертензії вкрай поодинокі та не показують впливу бактеріального росту на тяжкість хвороби. Так, наприклад, в роботі C.P. Lakshmi, U.C. Ghoshal та ін. показано, що хворі з позапечінковою ПГ мали аналогічну частоту СНБР порівняно зі здоровими у контрольній групі. Наявність СНБР не була пов'язано з асцитом, етіологією цирозу, ступенем дисфункції печінки. СНБР часто зустрічається при цирозі печінки. При цирозі печінки СНБР не пов'язаний зі ступенем дисфункції печінки або портальною гіпертензією [17].

Золотим стандартом діагностики СНБР до цих пір є мікробіологічне дослідження аспірату з порожньої кишки [9]. Для аналізу мікробіоти людини в першу чергу використовують метагеномно-метабономний аналіз щеплення генних локусів. Недоліками використання золотого стандарту є те, що поряд з труднощами при отриманні матеріалу деякі деталі до сих пір не стандартизовані, через складність та дорожнечу мікробіологічне та генетичне дослідження не підходить для рутинної діагностики функції кишечника та оцінки його стану [9, 12].

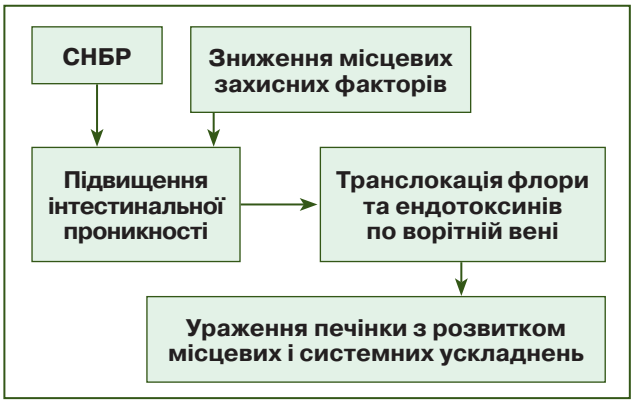

Рисунок 1 — Патогенетичний зв'язок ураження печінки з синдромом надмірного бактеріального росту

На сьогодні достатньо чутливим і доступним методом визначення надлишкового бактеріального росту в клінічних умовах є водневі дихальні тести. Вони дозволяють визначити концентрацію водню у повітрі, що видихується, та є безпечними і добре переносяться пацієнтами [1, 9, 10, 12].

Мета: оцінити клінічні особливості хворих із портальною гіпертензією та синдромом надлишкового бактеріального росту.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети було обстежено 67 хворих із портальною гіпертензією віком від 43 до 81 року, в середньому (57,38 ± 1,87) року, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у гастроентерологічному відділенні Миколаївської обласної лікарні. На підставі виду ПГ хворі були розподілені на 2 групи: I — з печінковою ПГ (60 хворих), II — з позапечінковою ПГ (7 хворих). Співвідношення жінок до чоловіків становить 1 : 1,5 (рис. 2).

У всіх групах переважали чоловіки, середній вік яких 62 роки. Контрольну групу становили 10 фактично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю.

Діагностику СНБР проводили дихальним водневим тестом (ДВТ) на сучасному газоаналізаторі Gastro + Gastolyzer британської компанії Bedfont

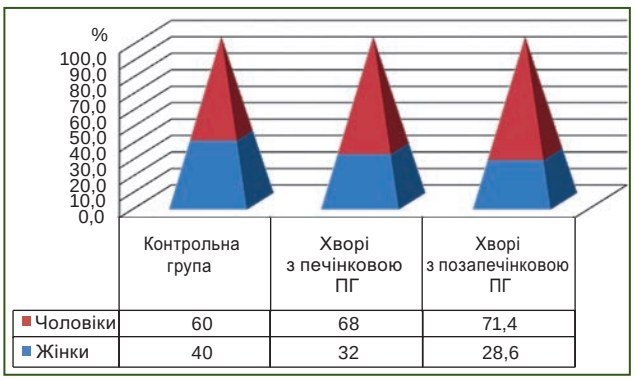

Рисунок 2 — Розподіл хворих у групах за статтю

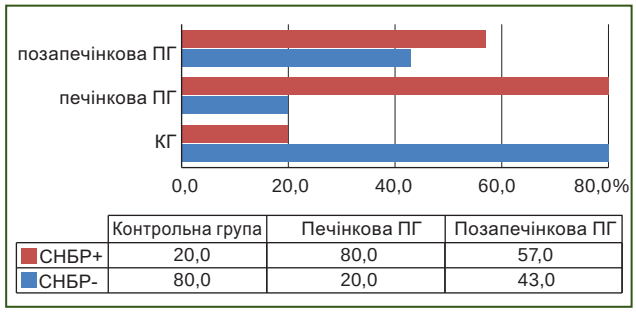

Рисунок 3 — Частота виявлення СНБР у досліджених пацієнтів

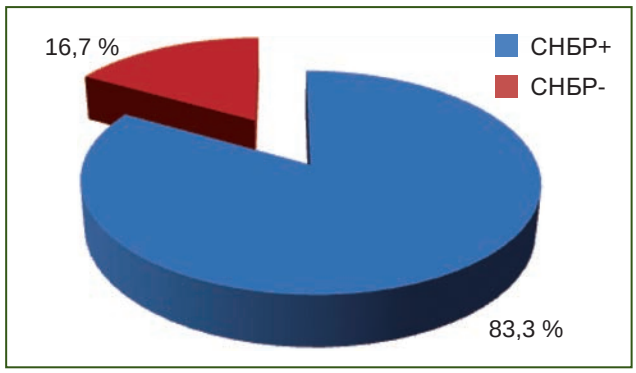

Рисунок 4 — Частота виявлення СНБР у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки вірусної етіології

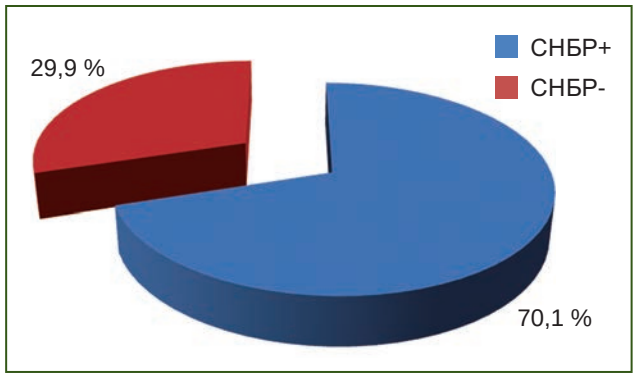

Рисунок 5 — Частота виявлення СНБР у пацієнтів з цитолізом

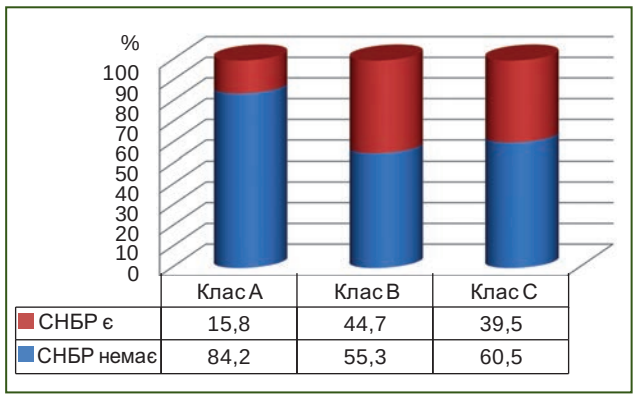

Рисунок 6 — Розподіл СНБР залежно від стадії за Чайлдом — П'ю

за методикою згідно з Римським консенсусом 2009 року. Субстанцією для дослідження було обрано глюкозу в дозі 50 г. Поріг норми водню у видихуваному повітрі — від 0 до 10 ppm. При підвищенні показників водню на 12 ppm вище базального рівня ВДТ розцінювався позитивним — СНБР+.

Результати

За результатами нашого дослідження встановлено, що частота виявлення СНБР у хворих із печінковою ПГ в 1,5 раза вище порівняно з позапечінковою формою ПГ. Відмічалися поодинокі випадки 2 (20 %) позитивного ВДТ у контрольній групі, ймовірно, за рахунок прийняття кардіологічних, нестероїдних протизапальних препаратів у зв'язку з коморбідністю стану (рис. 3).

У групі з позапечінковою ПГ у 4 (57 %) хворих виявлено СНБР+. Переважна більшість пацієнтів даної групи з супутньою кардіологічною патологією. Під час аналізу анамнестичних та клінічних даних було виявлено, що більшість хворих приймала кислотознижуючі препарати, антибактеріальні, імунодепресанти та антидепресанти, що, в свою чергу, негативно впливають на складову частину кишечної мікробіоти [3].

У групі з 18 хворих із вірусною етіологією у 15 (83,3 %) пацієнтів встановлено наявність СНБР (рис. 4).

Незалежно від етіологічного фактора хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП) частота СНБР була вища у пацієнтів із синдромом цитолізу (рис. 5).

Аналіз показників ВДТ залежно від стадії за Чайлдом — П'ю показав, що зміни концентрації водню у видихуваному повітрі спостерігалися у 6 (15,78 %) хворих класу А, при класі В — у 17 (44,74 %) та у 15 пацієнтів — при класі С. При цьому вірогідні відмінності стосувались порівняння результатів усіх хворих з групою практично здорових ($p < 0,01$) (рис. 6).

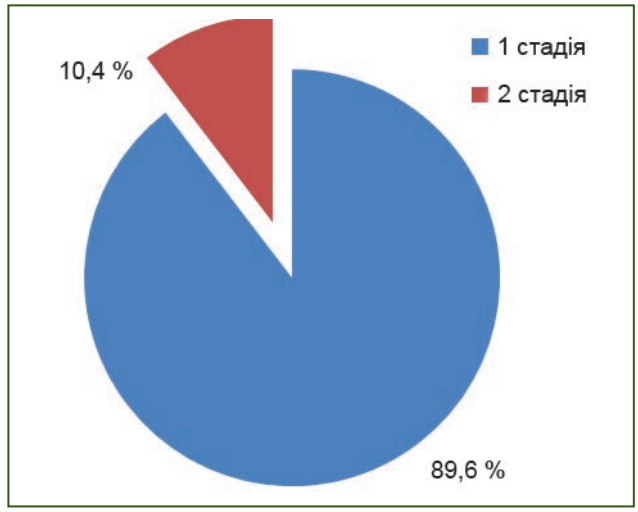

Рисунок 7 — Частота СНБР залежно від портосистемної енцефалопатії

Позитивний ДВТ спостерігався у хворих з початковими проявами портосистемної енцефалопатії (ПСЕ), а саме: при I стадії — 43 (89,6 %) особи та при II — 5 (10,4 %) хворих, що відображено на рис. 7. У пацієнтів III стадії (ПСЕ) ознака СНБР не визначалася.

Отже, половині хворих на ХДЗП притаманні порушення у складі мікробіоценозу тонкої кишки у вигляді СНБР. Середній рівень виділення водню в групі ПГ становив (24,7 ± 2,2) ppm, що перевищувало нормальний поріг та свідчило про наявність СНБР. При проведенні порівняльного аналізу між печінковою та позапечінквою формами ПГ цей показник був більшим у хворих з печінковою ПГ — (28,5 ± 2,5) ppm порівняно з пацієнтами II групи — (21,2 ± 1,9) ppm, але без вірогідних відмінностей. Аналіз частоти виявлення СНБР показав, що зміни у стані мікрофлори тонкої кишки спостерігались у 52,9 % хворих на ХДЗП, дещо переважали у хворих I групи (62,9 %) порівняно з позапечінковою ПГ (46,5 %).

Висновки

1. За результатами ВДТ у 52,9 % хворих з синдромом ПГ виявлені порушення у складі мікробіоценозу тонкої кишки у вигляді СНБР, які мали вірогідну залежність від стадії ПГ та переважали у хворих з печінковою формою ПГ (80 %). Середній рівень виділення водню в групі ПГ становив (24,7 ± 2,2) ppm, при проведенні порівняльного аналізу між печінковою та позапечінквою формами ПГ цей показник був більшим у хворих з печінковою ПГ — (28,5 ± 2,5) ppm порівняно з пацієнтами II групи — (21,2 ± 1,9) ppm, але без вірогідних відмінностей.

2. У хворих з вірусним та алкогольним етіологічним фактором ПГ СНБР зустрічався з однаковою частотою. Залежності від стадії компенсації захворювання печінки (за Чайльдом — П'ю) та частоти СНБР виявлено не було. Спостерігалась обернена залежність між ступенем печінкової енцефалопатії та частотою СНБР: так, при I ст. СНБР спостерігався вірогідно частіше, ніж при більш тяжкій II стадії, що вказує на необхідність подальшого дослідження на більшій когорті пацієнтів.

3. Визначення СНБР ВДТ може бути рекомендовано як сучасний, неінвазивний, простий у використанні метод, що дає змогу підвищити оцінку прогнозування та контролю лікування СНБР у хворих з ПГ. Перед призначенням лікування різних форм ПГ слід обов'язково діагностувати СНБР з метою запобігання прогресуванню та розвитку ускладнень.

Список літератури

1. 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). — С. 124-130.

2. Харченко Н.В. Кишечная микробиота: роль и пути коррекции / Н.В. Харченко // Здоров'я України. — 2015. — № 4(38).

3. Газбарини А. Базовые понятия, раскрывающие основы регуляции микробиоты кишечника и роль Bacillus clausii в поддержании здоровья организма человека: материалы международного телемоста Украина — Италия — Объединенные Арабские Эмираты: инновационные подходы в гастроэнтерологии / А. Газбарини // Здоров'я України. — 2015. — № 4(38). — С. 10-14.

4. Ткач С.М. Кишечная микробиота и функциональные заболевания кишечника / С.М. Ткач, К.С. Пучков, А.К. Сизенко, Ю.Г. Кузенко // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 1(75). — С. 118-129.

5. Ардацкая М.Д. Синдром избыточного бактериального роста / М.Д. Ардацкая // Практическая гастроэнтерология: учебное пособие. — М., 2011.

6. Шадрин О.Г. Мікробіота та захворювання гепатобіліарної системи: нові можливості в лікуванні дітей раннього віку / О.Г. Шадрин, Н.Ф. Чернега // Здоровье ребенка. — 2015. — № 5.

7. Степанов Ю.М. Дыхательный водородный тест в диагностике патологии желудочно-кишечного тракта / Ю.М. Степанов, И.Я. Будзак, И.С. Коненко // Гастроэнтерология. — 2015. — № 1(55). — С. 81-85.

8. Чихачева Е. Микробиоценоз кишечника при хронических заболеваниях печени: диагностика и лечение / Е. Чихачева, П. Селивестров, Л. Тетерина, В. Добрица // Лечащий врач. — 2011. — № 7. — С. 18-21.

9. Ткач С.М. Кишечная микробиота и печень: патофизиологические и клинические взаимодействия / С.М. Ткач, К.С. Пучков, Ю.Г. Кузенко // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 6(74). — С. 92-99.

10. Закиров И.Г. Дисбактериоз кишечника при хронических вирусных гепатитах / И.Г. Закиров. — Казань, 2003. — С. 86.

11. Бабак О.Я. Цирроз печени / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова. — К., 2011. — С. 1-575.

12. Ткач С.М. Эффективность рифаксимина при синдроме избыточного бактериального роста / С.М. Ткач, Т.Л. Чеверда, Л.А. Онищук // Сучасна гастроентерологія. — 2015. — № 1(81). — С. 15-19.

13. Rana S.V. Small intensinal bacterial overgrowth / S.V. Rava, S.B. Bhardwaj // Scand. J. Gastroenteral. — 2008. — Vol. 43(9). — P. 1030-1037.

14. Плотникова Е.Ю. // Лечащий врач. — 2013. — № 2. — С. 15-20.

15. Ткач С.М. Экзокринная панкреатическая недостаточность при сахарном диабете: частота, механизм развития, диагностика и лечение / С.М. Ткач // Гастроентерологія. — 2015. — № 1(55). — С. 73-80.

16. Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia // World J. Hepatol. — 2015 Mar 27. — № 7(3). — P. 425-42.

17. Frequency and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver and extra hepatic portal venous obstruction / Lakshmi C.P., Ghoshal U.C., Kumar S., Goel A., Misra A., Mohindra S., Choudhuri G. // Dig. Dis. Sci. — 2010 Apr. — № 55(4). — P. 1142-8. — doi: 10.1007/s10620-009-0826-0.

Отримано 27.09.16

Степанов Ю.М.[1], Чалый М.В.[2], Коненко И.С.[1]
[1]ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина
[2]Николаевская областная больница, г. Николаев, Украина

ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА И НАРУШЕНИЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Резюме. ***Цель:*** оценить клинические особенности пациентов с портальной гипертензией (ПГ) и синдромом избыточного бактериального роста (СИБР). ***Методы.*** Под наблюдением находилось 67 больных с синдромом ПГ, в возрасте от 43 до 81 года, которые сформировали 2 группы: I группа — 60 пациентов с печеночной ПГ; II группа — 7 больных с внепеченочной ПГ. Проводили оценку СИБР с помощью газоанализатора Gastro + Gastolyzer и устанавливали взаимосвязь полученных результатов с клиническими данными. ***Результаты.*** Установлено, что для пациентов с печеночной ПГ СИБР встречается чаще (80 %), чем с внепеченочной формой ПГ (57 %) ($p < 0,05$). У больных с вирусным происхождением ПГ и алкогольным этиологическим фактором ПГ СИБР встречался с одинаковой частотой. Отмечали повышение трансаминаз у 70,1 % ($p < 0,05$) пациентов с СИБР. Зависимости от стадии компенсации заболевания печени (по Чайлду — Пью) и частоты СИБР обнаружено не было. Наблюдалась обратная зависимость между степенью печеночной энцефалопатии и частотой СИБР. ***Выводы.*** Определение СИБР водородным дыхательным тестом может быть рекомендовано как современный, неинвазивный, простой в использовании метод, позволяющий повысить оценку прогнозирования и контроля лечения СИБР у больных с ПГ. Перед назначением лечения различных форм ПГ следует обязательно диагностировать СИБР с целью предотвращения прогрессирования и развития осложнений.

Ключевые слова: внепеченочная портальная гипертензия, печеночная портальная гипертензия, СИБР, дыхательный водородный тест.

Stepanov Yu.M.[1], Chaliy M.V.[2], Kononenko I.S.[1]
[1]SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Dnipro, Ukraine
[2]Mykolaiv Regional Hospital, Mykolaiv, Ukraine

FEATURES OF BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME AND GUT FLORA IMBALANCE IN PATIENTS WITH PORTAL HYPERTENSION

Summary. ***Objective:*** to evaluate the clinical features of patients with portal hypertension (PH) and the bacterial overgrowth syndrome (BOS). Methods. We observed 67 patients with PH syndrome aged from 43 to 81 years old, who have formed 2 groups: I group — 60 patients with hepatic PH; II group — 7 patients with extrahepatic PH. BOS was assessed using a gas analyzer Gastro + Gastolyzer, and the relationship between the results and clinical signs was determined. ***Results.*** It was found that for patients with hepatic PH BOS is more common (80.0 %) compared to the patients with extrahepatic form of PH (57.0 %) ($p < 0.05$). The patients with viral PH and HP of alcohol origin have the same prevalence of BOS. 70.1 % ($p < 0.05$) patients with SBO had increased transaminase level. There were no dependence of the compensation stage of liver disease (by Child — Pugh) on the prevalence of BOS. There was an inverse relationship between the degree of hepatic encephalopathy and the prevalence of BOS. ***Conclusions.*** Determination of BOS by hydrogen breath test can be recommended as a modern, non-invasive, easy to use method to improve prediction and assessment of the BOS treatment control in patients with PH. Before prescribing the treatment of various forms of PH, diagnose of BOS should be ensured, in order to prevent the progression and development of complications.

Key words: extrahepatic portal hypertension, hepatic portal hypertension, gut bacterial overgrowth, hydrogen breath test.