

УДК 616.341-008.87+616.379-008.64-06

DOI: [HTTPS://DOI.ORG/10.24026/1818-1384.4\(60\).2017.118752](https://doi.org/10.24026/1818-1384.4(60).2017.118752)

ЧАСТОТА СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



С.М. Ткач, Т.Ю. Юзвенко

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины



ВВЕДЕНИЕ

Пандемия ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД) побуждает ученых более глубоко исследовать новые патофизиологические механизмы, лежащие в основе этих метаболических расстройств. Исследования последних лет позволили установить, что одним из важных факторов, способствующих развитию ожирения и СД 2 типа, является измененная кишечная микробиота (КМ). Поэтому наряду с генетическими факторами и образом жизни, которые существенно способствуют восприимчивости к этим метаболическим нарушениям, КМ организма в последние годы стала интенсивно изучаться в качестве потенциального и полноценного «соучастника» развития ожирения, инсулинорезистентности и СД 2 типа [1, 6, 7].

Установленные существенные различия состава КМ в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у здоровых индивидуумов и больных СД позволили предположить, что кишечный дисбиоз может способствовать развитию СД 2 типа и его последствий. В частности, Cani, et al. показали, что снижение разнообразия грамм-положительных бутират-продуцирующих анаэробных бактерий ассоциируется с эндотоксемией, хроническим воспалением и развитием инсулинорезистентности (ИР) у мышей [3, 4]. Два масштабных метагеномных исследования, проведенные Karlsson, et al. и Qin, et al. независимо друг от друга, обнаружили уменьшение количества бутират-продуцирующих бактерий (*Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii*) в КМ пациентов с СД 2 типа по сравнению со здоровыми людьми [8, 9]. Кроме того, было показано, что увеличение фекальной концентрации *Lactobacillus gasseri* и *Streptococcus mutans*, обитающих в проксимальных отделах кишечника,

так же, как и *Escherichia coli*, является предиктором развития инсулинорезистентности у женщин с ожирением в постменопаузе [7]. Тем не менее, вопрос относительно того, являются ли эти изменения КМ причиной или следствием СД 2 типа, пока остается открытым. Также до конца не понятно, являются ли эти изменения состава КМ первичными или вторичными по отношению к нарушениям гастроинтестинальной моторики и избыточному бактериальному росту в тонкой кишке, часто наблюдаемым при СД 2 типа.

Согласно общепринятому определению, рекомендуемому Всемирной организацией здравоохранения, в широком смысле слова кишечный дисбиоз – это дисбаланс кишечной микробиоты, ассоциирующийся с вредными для хозяина последствиями [1, 6]. Когда мы рассматриваем вопросы, связанные с кишечным дисбиозом, мы должны четко понимать, что существует, по крайней мере, две его разновидности, отличающиеся между собой по локализации – с преимущественным вовлечением толстой или тонкой кишки. В Украине и странах СНГ толстокишечный дисбиоз традиционно диагностируется на основе микробиологических культуральных исследований кала, так называемого «анализа кала на дисбактериоз», хотя диагностическая ценность этого исследования в настоящее время ставится под сомнение. Современным методом диагностики толстокишечного дисбиоза следует считать молекулярно-генетическое исследование образцов кала на содержание основных флотипов КМ и их разновидностей. Основными стратегиями коррекции этого вида дисбиоза является модификация КМ путем изменения диеты, а также

Ткач Сергей Михайлович, доктор мед. наук, профессор, отдел профилактики и лечения сахарного диабета и его осложнений, E-mail: tkachsergio@yahoo.com; Юзвенко Татьяна Юрьевна, доктор мед. наук, с. н. с., заведующая отделом профилактики и лечения сахарного диабета и его осложнений, E-mail: yuzvenko@bk.ru.

применения эубиотиков, пре- и пробиотиков.

В отличие от этого, когда мы говорим о дисбиозе тонкой кишки, мы имеем в виду синдром избыточного бактериального роста (СИБР), или избыточного микробного обсеменения – bacterial overgrowth syndrome. Под этим синдромом понимают обсеменение проксимальных отделов тонкой кишки более 10⁵ колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 мл кишечного содержимого за счет условно-патогенной микрофлоры, поступающей из верхних отделов ЖКТ, или вследствие ретроградной транслокации условно-патогенной микробиоты толстой кишки [2]. Условным «золотым стандартом» прямой диагностики СИБР является культуральное исследование тонкокишечного аспирата, которое на практике ввиду трудоемкости и плохо воспроизводимых результатов практически не используется. Более доступными, безопасными, недорогими и неинвазивными методами косвенной диагностики СИБР являются водородные дыхательные тесты, такие как H₂-глюкозный или лактулозный дыхательный тест [13]. Основной стратегией лечения СИБР является его эрадикация путем применения антибактериальных препаратов.

СИБР развивается в силу строго определенных причин, среди которых основное место занимают возрастные особенности, эндокринные и метаболические расстройства, синдром раздраженной кишки, длительный прием ингибиторов протонной помпы, заболевания тонкой кишки, особенно сопровождающиеся ее гипомоторикой, дисфункция внутренних органов, нарушения иммунитета и др. [2].

Если литературных данных в отношении дисбаланса основных бактериальных флотипов при СД в последние годы появилось достаточно много, то исследований, посвященных изучению частоты СИБР у больных СД, крайне мало, причем они носят неполный и противоречивый характер, не учитывают взаимосвязь СИБР с типом СД, его компенсацией, длительностью течения и осложнениями, характером проводимого лечения [10].

Цель исследования – уточнение частоты СИБР и его взаимосвязи с длительностью и особенностями течения, состоянием компенсации и наличием диабетической автономной нейропатии (ДАН) у больных СД 2 типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью уточнения частоты СИБР обследовано

88 пациентов с СД 2 типа (45 мужчин, 43 женщины) в возрасте от 32 до 65 лет (средний возраст 45±18 лет). Кроме того, обследовано 30 клинически здоровых лиц (средний возраст 33±12 лет). У 16 (18,2%) пациентов анамнез СД не превышал 5 лет, у 37 (42%) пациентов составлял 5-10 лет, у 35 (39,8%) – превышал 10 лет. У большей части больных (47 больных, 53,4%) отмечалась компенсированное течение СД с уровнем HbA_{1c} <7,5% (1 группа), у 30 (34,1%) больных – субкомпенсированное, с уровнем HbA_{1c} 7,5-9,0% (2 группа) и у 11 (12,5%) – декомпенсированное течение СД с уровнем HbA_{1c} >9,0% (3 группа). У 42 пациентов (47,7%) отмечались различные проявления ДАН (кардиоваскулярные, гастроинтестинальные).

Всем больным для диагностики СИБР выполнялся H₂-дыхательный тест с лактулозой (H₂-ЛДТ). Лактулоза является синтетическим невсасываемым дисахаридом, состоящим из фруктозы и галактозы, который используют в качестве осмотического слабительного. Лактулоза проходит без изменений по тонкой кишке к слепой кишке, где она метаболизируется бактериями ободочной кишки до короткоцепочечных жирных кислоты и газов, включая водород и/или метан, которые системно поглощаются, в конечном итоге выделяются через легкие и могут быть измерены в выдыхаемом воздухе. Эти свойства обосновывают применение лактулозы в дыхательных тестах как средства оценки наличия СИБР и времени орцекального транзита. По выдыхаемому воздуху можно сделать вывод относительно повышенной продукции водорода при наличии СИБР. В таких случаях образование водорода начинается раньше и, соответственно, раньше появляется «пик» концентрации водорода. По данным многих исследователей, чувствительность H₂-ЛДТ составляет 62,5%, а специфичность – 82% (диагностическая точность – 72%) [13].

Образцы выдыхаемого воздуха собирались перед приемом 10 г лактулозы в 250 мл воды и после ее приема с интервалами в 15 минут в течение 2 часов. Измерение H₂ в выдыхаемом воздухе выполнялось на газоанализаторе (EC60 Gastrolyzer 2, Bedfont Scientific Ltd, Rochester, UK), результаты оценивались в частях на миллион (ppm). Положительными результатами считали уровень H₂ в выдыхаемом воздухе более 20 ppm при наличии двойного пика уровней водорода, ранее увеличение (в пределах 90 минут) более 20 ppm или устойчивый рост более чем на 12 ppm по сравнению с исходным уровнем

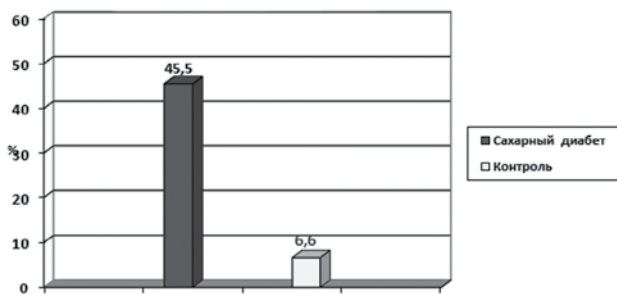


Рис. 1. Частота СИБР у больных с СД и в контроле по данным Н2-ЛДТ (%).

Примечание: * $P < 0,001$ по сравнению с контролем.

водорода в течение первых 40-60 минут. За 4 недели перед исследованием пациенты избегали приема антибактериальных препаратов и процедур, требовавших очищения кишечника (колоноскопия, пассаж бария по ЖКТ), за неделю – не принимали слабительных. За день перед исследованием из рациона питания исключали пищевые продукты, богатые клетчаткой. Накануне исследования за 12 часов пациенты употребляли легкий ужин и на следующий день приходили на обследование натощак. Во время исследования запрещалось принимать какую-либо пищу, пить воду, курить, жевать жвачку. Перед исследованием полость рта обрабатывалась раствором хлоргексидина для предупреждения влияния бактерий ротовой полости на ферментацию глюкозы [13].

Для анализа результатов исследования использовались методы вариационной статистики с расчетом частотных характеристик

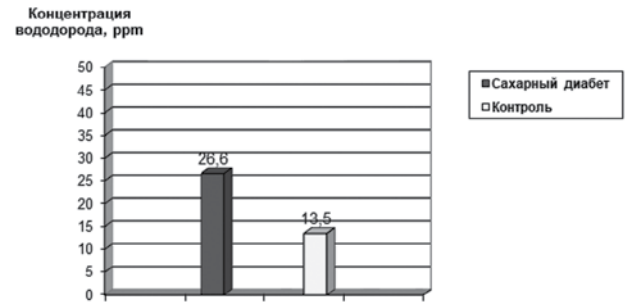


Рис. 2. Средние показатели Н2-ЛДТ у больных с СД и в контроле.

Примечание: * $P < 0,05$ по сравнению с контролем.

исследуемых показателей, средних величин (средней арифметической и средней ошибки соответствующего показателя) и оценки их вариабельности. Для оценки статистической значимости разницы между сравниваемыми группами использовался корреляционный анализ с вычислением коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). Статистическую обработку всех указанных параметров проводили при помощи пакета статистических программ «Statistica 7.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам Н2-ЛДТ наличие СИБР было зафиксировано у 40 из 88 больных с СД (45,5%) и 2 (6,6%) субъектов из группы контроля, при этом средние показатели концентрации Н2 у больных СД были достоверно выше, чем в контроле ($26,6 \pm 2,9$ против $13,5 \pm 1,2$; $P < 0,05$) (рис. 1, 2). Частота СИБР в

Таблица 1

Частота СИБР у больных СД 2 типа в зависимости от длительности анамнеза, уровня HbA1c и наличия ДАН

Показатель	Количество больных, n	% больных
Длительность анамнеза:		
До 5 лет (n=16)	3	18,8
5-10 лет (n=37)	11	29,7*
Свыше 10 лет (n=35)	26	74,3**
Уровень HbA1c, %:		
< 7,5 (n=47)	11	23,4
7,5-9 (n=30)	20	66,6*
> 9,0 (n=11)	9	81,8**
Наличие признаков ДАН (n=42)	27	64,3**
Отсутствие признаков ДАН (n=46)	13	28,3

Примечание: * $P < 0,05$ в сравнении с группой 1; ** $P < 0,05$ в сравнении с другими группами.

зависимости от длительности течения СД, уровня HbA1c, наличия ДАН представлена в таблице 1.

При анализе частоты СИБР в зависимости от продолжительности течения СД оказалось, что он достоверно чаще отмечался у больных с анамнезом СД более 10 лет (26 из 35 больных, 74,3%), чем у больных с анамнезом СД до 10 лет (14 из 53 больных, 26,4%; $P < 0,05$). Также СИБР достоверно чаще наблюдался у пациентов с декомпенсацией СД (9 из 11 пациентов, 81,8%), чем у больных с субкомпенсацией (20 из 30 больных, 66,6%; $P < 0,05$) и компенсацией СД (11 из 47 больных, 23,4%; $P < 0,01$). У больных СД с различными проявлениями ДАН также было зафиксировано более частое наличие СИБР (27 из 42 больных, 64,3%), чем при отсутствии ДАН (13 из 46 больных, 28,3%; $P < 0,01$). Из 40 больных из группы СД с положительными результатами H2-ЛДТ клиническая симптоматика в виде вздутия живота и рецидивирующего диарейного синдрома отмечалась у 23 (57,5%) пациентов. У 2 лиц из группы контроля с положительными результатами H2-ДТГ клинической симптоматики не было.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у существенного числа больных СД 2 типа (45,5%) результаты H2-ЛДТ были положительными, что указывает на наличие сопутствующего СИБР. Более чем у половины этих пациентов (57,5%) отмечались клинические проявления в виде рецидивирующей диареи и вздутия живота. Частота выявления СИБР у больных СД, полученная нами, согласуется с результатами исследования Reddymasu, et al. [11], которое выявило СИБР у 60% больных СД, однако оказалась большей, чем в исследованиях Virally-Monod, et al. [14] и Суосо, et al. [5], которые обнаруживали СИБР у 43% и 28% больных с СД соответственно. Возможно, эти различия связаны с тем, что в нашем исследовании многие больные имели длительный анамнез СД и субкомпенсированное течение заболевания. Мы обнаружили, что достоверно чаще результаты H2-ЛДТ, свидетельствующие о наличии СИБР, были зафиксированы у больных с более длительным течением СД, уровнем HbA1c $> 7,5\%$, а также при наличии других признаков ДАН, что согласуется с данными других исследователей [12, 15]. Высокая частота наличия СИБР, установленная в нашем исследовании, может быть следствием того, что при СД часто имеют место замедление опорожнения желудка или диабетический гастропарез, а также диабетическая энтеропатия с гипомоторикой тонкой кишки, являющиеся гастроинтестинальными

проявлениями диабетической автономной нейропатии и предрасполагающие к развитию СИБР.

ВЫВОДЫ

СИБР диагностируется у существенного числа (45,5%) больных с СД 2 типа, что подтверждает имеющиеся предположения о том, что кишечный дисбиоз, и, в частности, СИБР, могут играть существенную роль в патогенезе СД 2 типа.

Частота СИБР возрастает в группах больных с более длительным течением СД 2 типа, его суб- и декомпенсацией, а также при наличии ДАН.

Полученные результаты диктуют необходимость рассмотрения целесообразности изучения эффективности применения антибактериальных средств в лечении больных СД 2 типа с сопутствующим СИБР.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. MetaHIT Consortium. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473: 174–180.
2. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 2978–2990.
3. Cani PD, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56: 1761–1772.
4. Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendo-crine functions and metabolism. *Current opinion in pharma-cology*. 2013 Dec; 13: 935–940.
5. Cuoco L, Montalto M, Jorizzo RA, et al. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth and oro-cecal transit in diabetics. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49: 1582–1586.
6. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. 2013 Feb; 27: 73–83.
7. Hartstra A, Bouter K, Backhed F, Nieuwdorp M. Insights into the Role of the Microbiome in Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38: 159–165.
8. Karlsson FH, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013; 498: 99–103.
9. Qin J, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012; 490: 55–60.
10. Ojetti V, Pitocco D, Scarpellini E, et al. Small bowel

- bacterial overgrowth and type 1 diabetes. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2009 Nov-Dec;13(6): 419–423.
11. Reddymasu SC, McCallum RW. Small intestinal bacterial overgrowth in gastroparesis: are there any predictors? J Clin Gastroenterol. 2010; 44: e8–13.
 12. Roza AM, Edmiston CE Jr, Frantzides C, et al. Untreated diabetes mellitus promotes intestinal microbial overgrowth. Am J Surg. 1992; 163: 417–421.
 13. Saad RJ, Chey WD. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2014; 12: 1964–1972.
 14. Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP, et al. Chronic diarrhea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. Diabetes Metab. 1998; 24: 530–536.
 15. Zietz B, Lock G, Straub RH, Braun B, Schölmerich J, Palitzsch KD. Small-bowel bacterial overgrowth in diabetic subjects is associated with cardiovascular autonomic neuropathy. Diabetes Care. 2000; 23: 1200–1201.

РЕЗЮМЕ

Частота синдрому избыточного бактериального роста у больных сахарным диабетом 2 типа*С.М. Ткач, Т.Ю. Юзвенко*

В последние годы большое значение в патогенезе сахарного диабета (СД) 2 типа придается различным нарушениям кишечной микробиоты, в частности, синдрому избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. К сожалению, исследований, посвященных этой проблеме, явно недостаточно. В данной статье приведены результаты исследования, в котором изучалась частота СИБР и его взаимосвязь с длительностью и особенностями течения, состоянием компенсации и наличием диабетической автономной нейропатии у больных СД 2 типа. Полученные результаты показали, что СИБР при помощи H₂-лактолозного дыхательного теста диагностировался у существенного числа больных СД 2 типа (45,5%) и достоверно чаще выявлялся у больных с более длительным течением СД, уровнем HbA_{1c} >7,5% и наличием диабетической автономной нейропатии.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, кишечная микробиота, сахарный диабет 2 типа

РЕЗЮМЕ

Частота синдрому надлишкового бактеріального росту у хворих на цукровий діабет 2 типу*С.М. Ткач, Т.Ю. Юзвенко*

Останніми роками велике значення в патогенезі цукрового діабету (ЦД) 2 типу надається різним порушенням кишкової мікробіоти, зокрема, синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) в тонкій кишці. На жаль, досліджень, присвячених цій проблемі, явно недостатньо. В даній статті наведені результати дослідження, в якому вивчалася частота СНБР і його взаємозв'язок з тривалістю і особливостями перебігу, станом компенсації і наявністю діабетичної автономної нейропатії у хворих на ЦД 2 типу. Отримані результати показали, що СНБР за допомогою H₂-лактолозного дихального тесту діагностували у істотного числа хворих на ЦД 2 типу (45,5%), і він достовірно частіше виявлявся у хворих з більш тривалим перебігом ЦД, рівнем HbA_{1c} >7,5% і наявністю діабетичної автономної нейропатії.

Ключові слова: синдром надлишкового бактеріального росту, кишкова мікробіота, цукровий діабет 2 типу.

SUMMARY

Frequency of small intestinal bacterial overgrowth in type 2 diabetes*Tkach SM, Yuzvenko TYu*

In recent years, a great deal of importance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (DM) is attributed to various disorders of the intestinal microbiota, in particular, the small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO) in the small intestine. Unfortunately, research on this issue is clearly not enough. This article presents the results of a study in which the frequency of SIBO and its relationship with the duration and characteristics of the course, the state of compensation, and the presence of diabetic autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes were studied. The obtained results showed that SIBO was diagnosed in a significant number of patients with type 2 diabetes (45.5%) using H₂-lactulose breath test and was significantly more commonly detected in patients with a longer course of DM, HbA_{1c} >7.5%, and the presence of diabetic autonomous neuropathy.

Key words: small intestinal bacterial overgrowth, gut microbiota, type 2 diabetes mellitus.

Дата надходження до редакції 09.08.2017 р.