

О.В. Крапивная¹, С.А. Алексеенко²

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПРИМЕНЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ И СИНДРОМОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

¹НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД»,
680022, ул. Воронежская, 49, тел. 8-(4212)-40-83-52;

²Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35,
тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Обследовано 642 пациента с синдромом раздраженного кишечника (СРК) (461 женщина, средний возраст 36,6±0,4 лет). По данным водородного дыхательного теста (ВДТ) с лактулозой (Gastro+Gastrolyzer, Bedfont Scientific Ltd, Kent, UK) синдром избыточного бактериального роста (СИБР) диагностирован у 462 (71,9 %) больных СРК. Удельный вес пациентов, ранее принимавших ингибиторы протонной помпы (ИПП), был достоверно выше среди больных СРК в сочетании с СИБР, чем без такового (в 52,8 % и 38,9 % случаев, соответственно, $p=0,002$). На протяжении 4 недель 65 больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в сочетании с СРК (47 женщин, средний возраст 38,4±1,3 лет) и 46 больных ГЭРБ (25 женщин, средний возраст 44,1±3,5 лет) принимали рабепразол в дозе 20 мг 1 раз в день за 30 минут до завтрака. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, степени тяжести ГЭРБ, вариантам функциональной диспепсии (ФД) и частоте СИБР ($p>0,05$). Проведен сравнительный анализ результатов интрагастральной pH-метрии (Digitrapper Mk III, Synectics Medical) на 5 день приема рабепразола. По данным pH-метрии у больных ГЭРБ в сочетании с СРК, ассоциированным с СИБР, продолжительность антисекреторного эффекта рабепразола была в 2 раза меньше, чем у больных ГЭРБ без СРК и СИБР (8,6±0,3 ч и 15,9±0,9 ч, соответственно, $p<0,0001$). Через 4 недели от начала лечения были изучены предикторы низкой эффективности терапии рабепразолом. СИБР, наряду с ФД и СРК, явился достоверным предиктором низкой эффективности терапии рабепразолом больных ГЭРБ (ОШ 3,35, 95 % ДИ 1,29-8,74, $p=0,021$).

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, синдром избыточного бактериального роста, синдром раздраженного кишечника.

O.V. Krapivnaia¹, S.A. Alexeenko²

INTERRELATION BETWEEN PROTON PUMP INHIBITOR USAGE AND SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME

¹Non-government healthcare institution «Khabarovsk-1 Road clinical hospital, Open Society «Russian Railways»;

²Far Eastern state medical university, Khabarovsk

Summary

Based on Rome III criteria, 642 patients with irritable bowel syndrome (IBS) were included (461 female, mean age 36,6±0,4 years). All patients underwent H₂ lactulose breath test (Gastro+Gastrolyzer, Bedfont Scientific Ltd, Kent, UK). Positivity to H₂ lactulose breath test was found in 71,9 % of irritable bowel syndrome patients. The proportion of IBS patients who had positive history of proton pump inhibitors (PPI) intake was significantly higher among patients with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) than without SIBO (52,8 % versus 38,9 %, $p=0,002$). A total of 46 patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) grade A on Los Angeles classification (25 female, mean age 44,1±3,5 years) and 65 IBS patients with GERD grade A (47 female, mean age 38,4±1,3 years) were treated with rabeprazole 20 mg once daily for 4 weeks. There was no significant difference between the two groups with regard to age, sex, body mass index, functional dyspepsia subtypes or frequency SIBO ($p>0,05$). Twenty-four-hour intragastric pH monitoring (Digitrapper Mk III, Synectics Medical) was performed on days 5 after onset of rabeprazole treatment. The duration of action for rabeprazole was 2-fold lower in GERD patients with IBS and SIBO, than in GERD patients (8,6±0,3 hours versus 15,9±0,9 hours, $p<0,0001$). Clinical symptoms were estimated at baseline and in 4 weeks after rabeprazole treatment. SIBO, as well as IBS and functional dyspepsia, were factors associated with the absence of response to rabeprazole in GERD patients (OR, 3,35; 95 % CI, 1,29-8,74, $p=0,021$).

Key words: proton pump inhibitors, small intestinal bacterial overgrowth, irritable bowel syndrome.

Больные СРК примерно в 40 % случаев страдают сопутствующей ГЭРБ [3]. Существует гипотеза, согласно которой прием ИПП может способствовать развитию СИБР у больных СРК в связи с уменьшением секреции соляной кислоты [4]. По результатам мета-анализа 11 исследований с участием 3134 пациентов была выявлена взаимосвязь между длительным при-

емом ИПП и развитием СИБР (ОШ 2,28, 95 % ДИ 1,24-4,20) [9]. Однако по данным исследования М. Pimentel и соавторов (2016), в котором приняло участие 897 больных СРК, применение ИПП не повышало вероятность развития СИБР при СРК (ОШ 0,76, 95 % ДИ 0,45-1,42, $p=0,765$) [4]. Необходимо отметить, что эффективность ИПП у больных ГЭРБ в сочетании с СРК

является недостаточной [13]. Наше предшествующее исследование показало, что у больных ГЭРБ в сочетании с СРК положительный клинический эффект рабепразола отмечался в 1,5 раза реже, чем у больных ГЭРБ (в 61,8 % и 86,9 % случаев, соответственно, $p < 0,0001$) [2]. Нам представлялось важным определить, влиял

ли СИБР на результаты терапии ГЭРБ рабепразолом у больных СРК.

Цель исследования заключалась в изучении возможной взаимосвязи между применением ИПП и СИБР у больных СРК.

Материалы и методы

Обследовано 642 пациента с СРК (461 женщина, средний возраст – $36,6 \pm 0,4$ лет) и 46 больных ГЭРБ степени «А» (25 женщин, средний возраст – $44,1 \pm 3,5$ лет). Всем больным провели ВДТ с нагрузкой лактулозой 30 мл с помощью аппаратного устройства «Gastro+Gastrolyzer, Bedfont Scientific Ltd, Kent, UK». Больные СРК или ГЭРБ, принимавшие в течение месяца ИПП, системные антибиотики или противогрибковые препараты, были исключены из исследования. Диагноз СРК установлен согласно III Римским критериям [11]. На протяжении 4 недель 65 больных ГЭРБ степени «А» в сочетании с СРК (47 женщин, средний возраст – $38,4 \pm 1,3$ лет) и 46 больных ГЭРБ степени «А» (25 женщин, средний возраст – $44,1 \pm 3,5$ лет) принимали рабепразол в дозе 20 мг 1 раз в день за 30 минут до завтрака. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, вариантам функциональной диспепсии (ФД) и частоте СИБР ($p > 0,05$). Среди больных ГЭРБ в сочетании с СРК, у 46 пациентов диагностирован СРК с запором, у 19 – СРК с диареей. Диагноз ГЭРБ установлен по данным эзофагогастродуоденоскопии при наличии эрозивного поражения слизистой оболочки пище-

вода, степень которого оценили по Лос-Анджелесской классификации [8]. Проведен сравнительный анализ результатов интрагастрального pH-мониторинга на 5-й день приема рабепразола с помощью аппарата «Digitrapper Mk III, Synectics Medical». Через 4 недели от начала лечения рабепразолом была изучена клиническая динамика и предикторы низкой эффективности терапии рабепразолом у больных ГЭРБ.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ Microsoft Office 2010 (Excel) и Biostat-2000. Качественные и количественные переменные проанализированы с помощью критерия χ^2 и критерия Стьюдента, соответственно. Различия результатов считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Этиологическую роль факторов риска оценили методами эпидемиологической статистики с расчетом отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95 % доверительного интервала (ДИ). Количественные переменные представлены в работе в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего значения ($\bar{X} \pm m_x$).

Результаты и обсуждение

По данным ВДТ с лактулозой СИБР диагностирован у 462 (71,9 %) больных СРК. Нами выполнен сравнительный анализ исходных демографических и клиничко-анамнестических данных у больных СРК с наличием СИБР или его отсутствием. Не отмечено статистически значимых различий между группами по возрасту, частоте курения и употребления алкоголя, уровню образования и ИМТ, частоте перенесенного острого гастроэнтерита ($p > 0,05$). Удельный вес пациентов, ранее принимавших ИПП, был достоверно выше среди больных СРК в сочетании с СИБР, чем без такового (в 52,8 % и 38,9 % случаев, соответственно, $p = 0,002$). Согласно полученным данным лечение ИПП в анамнезе повышало вероятность развития СИБР у больных СРК (ОШ 1,75, 95 % ДИ 1,23-2,49, $p = 0,002$). На протяжении 4 недель 65 больных ГЭРБ в сочетании с СРК и 46 больных ГЭРБ принимали рабепразол в дозе 20 мг 1 раз в день за 30 минут до завтрака. Для определения влияния СИБР на результаты лечения ГЭРБ, пациенты были разделены на 2 подгруппы в зависимости от клинического статуса через 4 недели терапии рабепразолом: «больные ГЭРБ с улучшением» ($n = 84$) и «пациенты с рефрактерными симптомами ГЭРБ» ($n = 27$). Подгруппы были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, частоте курения и употребления алкоголя. Удельный вес пациентов с СИБР оказался достоверно выше в подгруппе «не-ответчиков», чем среди больных ГЭРБ с клиническим улучшением (88,9 % и 58,3 %, соответственно, $p = 0,021$). По данным проведенного и предшествующего исследований

[2] СИБР, наряду с СРК и ФД, явился статистически значимым предиктором низкой эффективности терапии рабепразолом больных ГЭРБ (ОШ 3,35, 95 % ДИ 1,29-8,74, $p = 0,021$).

В таблице представлен сравнительный анализ антисекреторного эффекта рабепразола у больных ГЭРБ на 5 день его приема в зависимости от наличия сопутствующих СИБР и СРК. Латентный период рабепразола был достоверно больше у больных подгрупп ГЭРБ+СИБР, ГЭРБ+СРК, ГЭРБ+СРК+СИБР, чем подгруппы ГЭРБ ($p < 0,005$). У больных ГЭРБ при наличии СИБР и СРК отмечалось статистически значимое уменьшение времени действия рабепразола до $8,6 \pm 0,3$ ч. в сравнении с больными подгрупп ГЭРБ ($16,4 \pm 0,9$ ч, $p < 0,0001$), ГЭРБ+СИБР ($12,4 \pm 0,9$ ч, $p < 0,0001$) и ГЭРБ+СРК ($10,3 \pm 0,4$ ч, $p = 0,003$).

Таблица

Сравнительная оценка антисекреторного эффекта рабепразола у больных двух групп в зависимости от наличия СИБР, $\bar{X} \pm m_x$

Показатель, часы (ч), $\bar{X} \pm m_x$	ГЭРБ (n=46)		ГЭРБ+СРК (n=65)		p
	СИБР- (n=21)	СИБР+ (n=25)	СИБР- (n=17)	СИБР+ (n=48)	
№ группы	1	2	3	4	
Латентный период	$1,1 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,7$	$3,6 \pm 0,6$	$p_{1/2} < 0,0001$ $p_{3/4, 2/4} > 0,05$ $p_{1/3} = 0,001$, $p_{1/4} = 0,008$
Время действия рабепразола	$15,9 \pm 0,9$	$12,0 \pm 0,9$	$10,3 \pm 0,4$	$8,6 \pm 0,3$	$p_{1/2, 3/4} = 0,004$ $p_{3/4} = 0,003$ $p_{2/4, 1/3, 1/4} < 0,0001$

По результатам проведенного исследования применение ИПП у больных СРК способствовало развитию СИБР, наличие которого, в свою очередь, отрицательно влияло на эффективность действия ИПП у больных ГЭРБ в сочетании с СРК. Изменение pH желудка на фоне приема ИПП могло способствовать развитию СИБР [7]. Группой авторов из Норвегии установлено, что повышение pH в желудке и тонкой кишке на 1 единицу способствовало увеличению бактериальной колонизации тонкой кишки на 13,8 % [5]. По данным исследования L. Lombardo и соавторов, СИБР достоверно чаще отмечался у больных СРК, получавших лечение ИПП, чем у больных СРК, не принимавших ИПП, или здоровых лиц (50 %, 6 % и 25 %, соответственно, $p < 0,05$) [10]. По данным F. Imhann и соавторов, ИПП изменяли популяцию бактерий, живущих в кишечнике [6]. Авторы установили, что у лиц, принимавших ИПП, кишечная микрофлора была менее разнообразной, отмечалось увеличение бактерий рода *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* и условно патогенных видов *E. coli* [6]. В настоящее время известно, что бактерии могут изменять метабо-

лизм лекарственных препаратов в организме человека [14]. По данным S. Serrano-Villag и соавторов кишечные бактерии оказывали влияние на эффективность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов [12]. Авторы исследования обнаружили, что воспаление тонкой кишки, ассоциированное с СИБР, снижало эффективность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных больных [12]. По нашим данным антисекреторная эффективность рабепразола на 5 день его приема у больных ГЭРБ в сочетании с СРК и СИБР была достоверно ниже, чем у больных ГЭРБ без СИБР. Результаты нашего предшествующего исследования (2015) показали, что СИБР был ассоциирован с развитием воспаления слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки у больных СРК ($r_s = 0,504$, $p = 0,002$) [1]. Вероятно, нарушение кишечной микрофлоры, обусловленное приемом ИПП, и развитие воспалительных изменений в слизистой оболочке тонкой кишки, ассоциированные с СИБР и СРК, могли оказывать отрицательное влияние на биодоступность рабепразола, сокращая продолжительность его действия.

Выводы

1. Применение ИПП повышало вероятность развития СИБР у больных СРК (ОШ 1,75, 95 % ДИ 1,23-2,49, $p = 0,002$).
2. По данным интрагастрального pH-мониторинга у больных ГЭРБ в сочетании с СРК, ассоциированным с СИБР, продолжительность антисекреторного эффек-

та рабепразола была в 2 раза меньше, чем у больных ГЭРБ без СРК и СИБР ($8,6 \pm 0,3$ ч и $15,9 \pm 0,9$ ч, соответственно, $p < 0,0001$).

3. СИБР явился статистически значимым предиктором низкой эффективности терапии рабепразолом у больных ГЭРБ (ОШ 3,35, 95 % ДИ 1,29-8,74, $p = 0,021$).

Литература

1. Крапивная О.В. Клиническое и прогностическое значение фекального кальпротектина у пациентов с синдромом раздраженного кишечника // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 24-27.
2. Крапивная О.В., Карпенко К.В., Алексеенко С.А. Оценка эффективности рабепразола в лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с сопутствующей функциональной патологией желудочно-кишечного тракта // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 21-27.
3. Chey W.D., Spiegel B. Proton pump inhibitors, irritable bowel syndrome, and small intestinal bacterial overgrowth: coincidence or Newton's third law revisited? // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2010. – Vol. 8, № 6. – P. 480-482.
4. Giamarellos-Bourboulis E.J., Pyleris E., Barbatzas C., Pistiki A., Pimentel M. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with irritable bowel syndrome and is independent of proton pump inhibitor usage // BMC Gastroenterology. – 2016. – Vol. 16. – P. 67.
5. Husebye E., Skar V., Høverstad T., Iversen T., Melby K. Abnormal intestinal motor patterns explain enteric colonization with gram-negative bacilli in late radiation enteropathy // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 109, № 4. – P. 1078-1089.
6. Imhann F., Bonder M.J. et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome // Gut. – 2016. – Vol. 65, № 5. – P. 740-748.
7. Jacobs C., Coss Adame E., Attaluri A., Valestin J., Rao S. Dysmotility and PPI use are independent risk

factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth // Aliment Pharmacol Ther. – 2013. – Vol. 37, № 11. – P. 1103-1111.

8. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease // Am J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108, № 3. – P. 308-328.

9. Lo W.K., Chan W.W. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2013. – Vol. 11, № 5. – P. 483-490.

10. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2010. – Vol. 8, № 6. – P. 504-508.

11. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, № 5. – P. 1480-1491.

12. Serrano-Villar S., Rojo D. et al. Gut Bacteria Metabolism Impacts Immune Recovery in HIV-infected Individuals // EBioMedicine. – 2016. – Vol. 8. – P. 203-216.

13. Wu J.C., Lai L.H., Chow D.K., Wong G.L., Sung J.J., Chan F.K. Concomitant irritable bowel syndrome is associated with failure of step-down on-demand proton pump inhibitor treatment in patients with gastroesophageal reflux disease // Neurogastroenterol Motil. – 2011. – Vol. 23, № 2. – P. 155-160.

14. Yip L.Y., Chan E.C. Investigation of Host-Gut Microbiota Modulation of Therapeutic Outcome // Drug Metab Dispos. – 2015. – Vol. 43, № 10. – P. 1619-1631.

Literature

1. Krapivnaya O.V. Clinical and prognostic significance of fecal calprotectin in patients with irritable bowel syndrome // Far Eastern Medical Journal. – 2015. – № 4. – P. 24-27.
2. Krapivnaya O.V., Karpenko K.V., Alekseyenko S.A. Evaluation of rabeprazole efficacy when treating patients with gastroesophageal reflux disease with comorbid functional gastrointestinal disorders // Ulyanovsk Medico-Biological Journal. – 2016. – № 3. – P. 21-27.
3. Chey W.D., Spiegel B. Proton pump inhibitors, irritable bowel syndrome, and small intestinal bacterial overgrowth: coincidence or Newton's third law revisited? // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2010. – Vol. 8, № 6. – P. 480-482.
4. Giamarellos-Bourboulis E.J., Pyleris E., Barbatzas C., Pistiki A., Pimentel M. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with irritable bowel syndrome and is independent of proton pump inhibitor usage // BMC Gastroenterology. – 2016. – Vol. 16. – P. 67.
5. Husebye E., Skar V., Høverstad T., Iversen T., Melby K. Abnormal intestinal motor patterns explain enteric colonization with gram-negative bacilli in late radiation enteropathy // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 109, № 4. – P. 1078-1089.
6. Imhann F., Bonder M.J. et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome // Gut. – 2016. – Vol. 65, № 5. – P. 740-748.
7. Jacobs C., Coss Adame E., Attaluri A., Valestin J., Rao S. Dysmotility and PPI use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth // Aliment Pharmacol Ther. – 2013. – Vol. 37, № 11. – P. 1103-1111.
8. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease // Am J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108, № 3. – P. 308-328.
9. Lo W.K., Chan W.W. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2013. – Vol. 11, № 5. – P. 483-490.
10. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2010. – Vol. 8, № 6. – P. 504-508.
11. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, № 5. – P. 1480-1491.
12. Serrano-Villar S., Rojo D. et al. Gut Bacteria Metabolism Impacts Immune Recovery in HIV-infected Individuals // EBioMedicine. – 2016. – Vol. 8. – P. 203-216.
13. Wu J.C., Lai L.H., Chow D.K., Wong G.L., Sung J.J., Chan F.K. Concomitant irritable bowel syndrome is associated with failure of step-down on-demand proton pump inhibitor treatment in patients with gastroesophageal reflux disease // Neurogastroenterol Motil. – 2011. – Vol. 23, № 2. – P. 155-160.
14. Yip L.Y., Chan E.C. Investigation of Host-Gut Microbiota Modulation of Therapeutic Outcome // Drug Metab Dispos. – 2015. – Vol. 43, № 10. – P. 1619-1631.

Координаты для связи с авторами: Крaпивная Оксана Владимировна – канд. мед. наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД», тел. 8-(4212)-40-83-47, e-mail: ovkrapivnaya@gmail.com; Алексеевко Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-40-92-61, e-mail: sa.alexeevko@gmail.com.



УДК 615.24:[616.33-018.73+611-018.54]:616.72

М.А. Сивак¹, О.А. Лебедько², С.П. Лутченко³, Г.Г. Обухова², Г.П. Березина²

ВЛИЯНИЕ АМТОЛМЕТИНА ГУАЦИЛА НА ОКСИДАТИВНЫЙ СТАТУС СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ АНТРАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА И СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СУСТАВОВ

¹Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-30-53-11, e-mail: rec@mail.fesmu.ru;

²Центральная научно-исследовательская лаборатория Дальневосточного государственного медицинского университета, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 30, тел. 8-(4212)-32-99-64, e-mail: a_cnil@mail.fesmu.ru;

³НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД», г. Хабаровск

Резюме

В исследовании изучено влияние амтолметина гуацила на показатели хемилюминесценции, характеризующие процессы свободнорадикального окисления в гомогенизированных биоптатах слизистой оболочки антрального отдела желудка и сыворотке крови 17 больных дегенеративными заболеваниями суставов. Прием амтолметина гуа-