

Что общего между функциональной диспепсией и синдромом избыточного бактериального роста

Е. Ю. Плотникова, Ю. В. Захарова, Т. Ю. Грачева

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Ключевые слова: функциональная диспепсия, ингибиторы протонной помпы, синдром избыточного бактериального роста, патогенетическая связь, пробиотики

Функциональная диспепсия (ФД) является одним из наиболее распространенных расстройств верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Согласно III Римским критериям, она определяется постпрандиальной тяжестью в эпигастрии, ощущением раннего насыщения, болями в эпигастрии или жжением в отсутствии органического заболевания, которое объясняет симптомы пациентов. III Римские критерии далее разделяют ФД на постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) и эпигастральный болевой синдром (ЭБС). Кардинальные особенности ПДС — это раннее насыщение и ощущение тяжести в эпигастрии после еды, в то время как главной особенностью ЭБС является боль или жжение в эпигастральной области [32].

Определение ФД всегда было сложной и, несмотря на многочисленные изменения в определении ФД, до конца не решенной проблемой. Кроме того, диагноз, а также лечение этого заболевания остаются клинической дилеммой для врачей. Одной из важных задач в определении, а, следовательно, в лечении ФД является наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и гастрита у пациентов. Гастроэнтерологи предлагают различные варианты, чтобы разделить симптомы рефлюкса и ПДС. Например, недавние исследования показали, что 37% пациентов, жалующихся на диспепсические явления, которые соответствуют категории ЭБС, имеют также кислый пищеводный рефлюкс, доказанный мониторингом рН, несмотря на нормальную эндоскопическую картину [45]. У пациентов с диагнозом ФД существует высокая распространенность такой жалобы, как изжога [27].

Ряд исследователей доказали влияние *Helicobacter pylori* (*Hp*) на увеличение толщины мышечного слоя желудка, что приводит к ускоренному опорожнению желудка [25]. Другое, двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование влияния эрадикации *Hp* у пациентов с ФД дало противоречивые результаты [50]. В то время как Н. Miwa и соавт. сообщили об отсутствии изменения симптоматики ФД после эрадикации *Hp*, другое исследование

в азиатской популяции показало достоверное ее улучшение [22]. При этом гистологические исследования не показали корреляцию между тяжестью воспаления и наличием диспепсии.

К нарушениям моторики при ФД относятся аномальная аккомодация дна желудка и аномальное опорожнение желудка. J. Task и соавт. показали, что у пациентов, которые жаловались на раннее насыщение, была резко снижена или отсутствует аккомодация дна желудка [51]. Кроме того, более двух третей пациентов с ФД имели электрофизиологические показатели, отражающие замедленные волны сокращения желудка во время и после приема пищи [53]. При этом замедление опорожнения желудка у пациентов с ФД было обусловлено эффектами грелина и мотилина, связанных с гастроинтестинальным пептидом, но эти эффекты не были подтверждены в дальнейших исследованиях [20, 28, 44].

В исследовании М. Kusano и соавт. у 8 больных с ПДС было показано, что ощущение тяжести после еды связано с ускоренным, а не с замедленным желудочным опорожнением [49]. Они связали это явление с приемом жидкой жирной пищи и отнесли этот эффект к рефлекторной стимуляции секреции холецистокинина.

Висцеральная гиперчувствительность связана с растяжением желудка, желудочной кислотой и желчью [7, 11, 18]. Исследования показали, что пациенты с ФД, жалующиеся на боли в эпигастрии после приема пищи, испытывают боль даже при незначительном повышении давления желудке, которое может быть источником эпигастрального дискомфорта.

М. J. Collen и соавт. показали, что уровень секреции соляной кислоты у пациентов с ФД не повышен [18], но у них существует гиперчувствительность слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки даже к нормальному уровню желудочной кислоты [11]. Актуальна теория гиперсенситивности, в которой ведущая роль в центральной сенсорной нейротрансмиссии отводится нейромедиатору глутамату. Эта теория предполагает, что увеличение пресинаптического высвобождения глутамата

в центральных сенсорных областях ускоряет передачу висцеральных сенсорных сигналов, что приводит к усиленному ответу на болевые стимулы и нарушает восприятие боли. Кроме того, центральная гиперсенситивность может потенциально привести к активации ранее неактивных висцеральных болевых рецепторов через болевые пути нейронов спинного мозга [34]. При исследовании функциональных показателей головного мозга у пациентов с ФД регистрируется ненормальная региональная активность мозга, что предполагает заинтересованность центральной нервной системы [8]. F. Zeng и соавт. выявили, что у пациентов с ФД церебральный метаболизм углеводов значительно отличается от здоровых людей. Anterior cingulate cortex, middle cingulate cortex, bilateral insula, cerebellum, thalamus — ключевые структуры мозга, которые определяют тяжесть симптомов ФД [9].

Роль генетических факторов в формировании ФД доказана в исследованиях, которые показали, что у пациентов с положительным семейным анамнезом ФД более вероятно развитие диспепсии [22].

Психосоциальные факторы являются хорошо известными факторами в патогенезе ФД. Существует высокая распространенность психологических симптомов у пациентов, жалующихся на диспепсии. Крупномасштабное эпидемиологическое исследование показало, что именно тревога чаще всего встречается у пациентов с диагнозом ФД, при этом у них не повышался уровень депрессивности [12]. Еще одно недавнее проспективное масштабное когортное исследование с участием 1175 пациентов показало, что среди людей без ФД в начале исследования более высокий уровень тревожности, но не депрессии, в начале исследования был значимым независимым предиктором развития ФД 12 лет спустя [16]. Психическое напряжение определяет появление постпрандиальных симптомов диспепсии, которые могут быть связаны с симпатической гиперактивацией, что, в свою очередь, замедляет опорожнение желудка [32]. Недавнее исследование Y. C. Hsu и соавт. выявило корреляцию между подтипами ФД, психическими отклонениями и личностными особенностями. ПДС был независимо связан с психосоматическими проявлениями — депрессией и фобиями, тогда как ЭБС достоверно не коррелировал с этими психическими факторами [48]. Различные соматические проблемы были также связаны с распространенностью и тяжестью симптомов ФД в ряде других исследований [19, 23, 52].

Наконец, ряд других факторов также связаны с симптомами диспепсии, в том числе образ жизни, экологические, диетические и некоторые другие. Есть отдельные сообщения о роли мелатонина и нейронных аутоантител в патогенезе симптомов диспепсии, но их актуальность еще предстоит доказать [42, 52].

Лечение ФД должно быть направлено как на устранение этиологического фактора, например Нр, так и воздействовать на патогенетические механизмы. В лечении ФД необходимо учитывать вариант — ЭБС и/или ПДС. При ЭБС, как правило, в основе

лечения лежит применение ингибиторов протонной помпы (ИПП), иногда при неэффективности стандартных доз необходимо назначать двойные дозы. Препараты висмута по сравнению с плацебо в девяти РКИ показали тенденцию к повышению эффективности лечения, но не были статистически значимо эффективнее. Большинство исследователей предполагали, что это связано с антихеликобактерной активностью препарата, но различия в эффективности лечения между инфицированными и не инфицированными Нр больными ФД не было выявлено [61]. Антациды и сукральфат не превосходили плацебо в терапии ФД по данным Кокрановского обзора [43]. Если двойные дозы ИПП также неэффективны, а результаты суточной рН-метрии в пределах возрастной физиологической нормы, необходима адьювантная терапия психотропными препаратами, которая включает «соматические» нейрелептики и/или антидепрессанты [62, 63]. Некоторые антидепрессанты, такие как пароксетин, amitриптилин, показали положительный эффект в исследованиях [33, 65]. Другие антидепрессанты, такие как сертралин и венлафаксин, не отличались от плацебо при применении у пациентов с ФД для уменьшения висцеральной гиперсенситивности [36, 66].

При назначении лечения пациентам с дискинетической формой ФД необходимо в схему лечения включать прокинетики. Метаанализ эффективности применения прокинетиков, в том числе метоклопрамида, домперидона, тримебутина, цизаприда, итоприда и мозаприда, который включал в себя все исследования с 1951 до 2005 года, показал, что прокинетики значительно более эффективны, чем плацебо при лечении ФД [40]. Опорожнение желудка при ФД может быть нарушено по типу замедления эвакуации или нарушения фундальной accommodation, поэтому прокинетики могут быть разделены на две основные группы: модифицирующие фундальную релаксацию и влияющие на опорожнение желудка.

При длительном приеме ИПП может формироваться синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. Под СИБР понимается патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки фекальной или орофарингеальной микрофлорой, сопровождающееся хронической диареей и мальабсорбцией, в первую очередь жиров и витамина B₁₂. Увеличение количества условно-патогенной микрофлоры в тонкой кишке выявляется в 70–95% случаев хронической патологии кишечника. При СИБР увеличивается не только количество, но и меняется спектр микроорганизмов со сдвигом в сторону грамотрицательных бактерий и анаэробов. У 30% здоровых людей тощая кишка в норме стерильна, у остальных имеет низкую плотность заселения, которая увеличивается по мере приближения к ободочной кишке, и только в дистальном отделе подвздошной кишки обнаруживается микрофлора фекального типа: энтеробактерии, стрептококки, анаэробы рода бактероидов и др. [3].

К наиболее важным этиологическим факторам СИБР относятся:

– нарушение функции илеоцекального клапана (воспалительные, опухолевые процессы, первичная функциональная недостаточность);

– последствия хирургических операций (анатомическая или хирургически сформированная слепая петля; тонкотолстокишечный анастомоз или свищ, ваготомия, холецистэктомия, резекция тонкой кишки);

– заболевания ЖКТ, связанные с моторными расстройствами — гастростаз, дуоденостаз, стаз содержимого в тонкой и толстой кишке (хронические запоры, в том числе у больных сахарным диабетом);

– нарушения полостного пищеварения и всасывания (мальдигестия и мальабсорбция), в том числе связанные с ахлоргидрией различного происхождения (оперированный желудок, хронический атрофический гастрит, длительный прием ИПП), внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (хронический панкреатит), патологией желчевыводящих путей (желчнокаменная болезнь, хронический холецистит);

– энтеропатии (дисахаридазная недостаточность и прочие пищевые интолерантности);

– длительный пищевой дисбаланс;

– хронические воспалительные заболевания кишечника, дивертикулиты, синдром короткой кишки;

– поступление бактерий из внекишечного резервуара (например, при холангите);

– местные и системные иммунные нарушения — лучевое, химическое воздействие (цитостатики), СПИД;

– антибиотикотерапия;

– стрессы различного происхождения;

– опухоли кишечника и мезентериальных лимфатических узлов;

– оказывают негативное влияние на микробный пейзаж кишечника различные диеты для похудения, «чистки» с применением объемных клизм, и особенно гидроколонотерапия, которая имеет определенную популярность, но настойчиво не рекомендуется гастроэнтерологами всего мира, так как грубо нарушает микробные биотопы [55].

Верификацию избыточного бактериального роста в тонкой кишке проводят с помощью прямого и непрямых методов диагностики данного синдрома. «Золотым стандартом» диагностики СИБР является посев микрофлоры, для этого необходима аспирация содержимого тонкой кишки с немедленным посевом аспирата на питательную среду. Но избыточный бактериальный рост может затрагивать наиболее дистальные участки тонкой кишки, что находятся вне пределов досягаемости инструментария [54]. В 2008 г. был принят Римский консенсус по водородным тестам, в котором изложены рекомендации международных экспертов для клинической практики относительно показаний и методов проведения H_2 -дыхательных тестов при заболеваниях пищеварительного канала [1]. Метод дешев, прост, однако многие практикующие врачи не только не знают основных положений консенсуса, но и до сих пор вообще не знакомы с этим тестом, не знают его диагностических возможностей, определенных ограничений и недостатков. Сегодня во многих российских клиниках метод дыхательного

водородного теста с лактулозой используется для скрининговой диагностики СИБР, в том числе индуцированного приемом ИПП.

Положительные эффекты ИПП неоспоримы, они являются основными препаратами в лечении ФД, но, как и все другие лекарственные средства, также имеют ряд побочных эффектов. Чаще всего побочные эффекты слабо выражены, проходят самопроизвольно и не зависят от дозы препарата или возраста больного. Побочные эффекты со стороны ЖКТ: диарея, метеоризм, боли в животе, запор. Появление желудочно-кишечной симптоматики (гипермоторика кишечника) связывают с угнетением кислотной продукции, а метеоризм является следствием возникновения СИБР [2].

ИПП являются мощными антисекреторными препаратами, приводящими к гипохлоргидрии, которая, в свою очередь, является фактором риска для развития СИБР. Наличие желудочной кислоты является основной защитой от орофарингеальной и кишечной инфекции. Таким образом, нет ничего удивительного, что удаление этой естественной защиты неизбежно приводит к клинически значимым нарушениям кишечной микрофлоры у ряда пациентов, принимающих ИПП. Уже давно установлено, что ИПП может изменить бактериальный профиль желудка, двенадцатиперстной кишки и тощей кишки. Например, J. Thogens и соавт. обследовали 47 рандомизированных пациентов с язвенной болезнью, которые получали 4 недели циметидин или омепразол, а затем у них был исследован аспират из тонкой кишки на состояние микрофлоры. Авторы обнаружили более высокий уровень бактериального роста после приема омепразола (53% против 17%) [13]. Этот вывод был дублирован M. Fried и соавт., которые показали, что ИПП-индуцированный СИБР был обусловлен не только орофарингеальной микрофлорой, но и толстокишечной [24].

J. Theisen и его коллеги обнаружили, что подавление желудочной кислоты омепразолом привело к высокой распространенности СИБР, которое, в свою очередь, привело к заметному повышению концентрации неконъюгированных желчных кислот. Кроме того, Льюис и др. документально подтвердили, что омепразол-индуцированный СИБР связан с более коротким кишечным транзитом [59]. Эти исследования показали, что ИПП-индуцированный СИБР потенциально может привести к развитию симптомов синдрома раздраженной кишки (СРК), таких как диарея в результате повышенной осмотической нагрузки от желчных кислот в сочетании с более быстрым кишечным транзитом. Следует отметить, что наиболее распространенными побочными эффектами ИПП во всех исследованиях были боль в животе, вздутие живота, метеоризм, запор, диарея, симптомы, которые пересекаются с СРК и возникают у 5% принимающих ИПП [57].

Заслуживают внимание два когортных исследования, проведенных в медицинских центрах Новой Англии. В них участвовали 1166 пациентов и определялись причинно-следственные связи влияния ИПП на увеличение риска возникновения повторного колита

(этиологии *C. difficile*). В первом исследовании применение ИПП во время лечения инфекции *C. difficile* было связано с более высоким риском рецидива инфекции *C. difficile* у 42% пациентов. Второе исследование показало, что при увеличении эффекта «доза — реакция» при снижении кислотопродукции желудка у стационарных больных, принимающих ИПП, повышается риск внутрибольничной инфекции *C. difficile* [41].

В исследовании L. Lombardo и соавт. было 450 участников, обследованных с использованием дыхательного водородного теста с глюкозой (ГДТВ) для выявления метаболической активности тонкокишечных бактерий. 200 из обследованных пациентов принимали один из нескольких ИПП в среднем в течение 36 месяцев по поводу гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. СИБР был выявлен у 50% пациентов, принимающих ИПП, у 24,5% пациентов с СРК, и только у 6% здоровых. Кроме того, исследователи обнаружили корреляцию между продолжительностью приема пациентами ИПП и обнаружением у них СИБР — более 70% от принимавших ИПП более 13 месяцев в три раза чаще приобретали СИБР, в отличие от тех, кто принимал ИПП в течение года или меньше. Многие исследователи предлагают использование дыхательных водородных тестов у пациентов для возможности мониторинга СИБР как оценки влияния ИПП. Это, по их словам, является «важным надзором» за использованием ИПП. L. Lombardo и его коллеги изучили у пациентов с ИПП-индуцированным СИБР назначение антибиотика α -рифаксимины по 400 мг три раза в сутки в течение 14 дней. Нормализация клинической картины и результатов ГДТВ произошла у 87% пациентов, принимавших ИПП, и у 91% пациентов в группе СРК [56].

Год назад в «Американском гастроэнтерологическом журнале» была опубликована статья, в которой уменьшается роль влияния ИПП на формирование СИБР по данным результатов ГДТВ и дыхательного водородного теста с лактулозой. В этой статье анализируются результаты 10 исследований, проведенных с 2004 по 2010 годы. Приводятся данные наблюдения 1191 пациента (70% женского пола), из которых 566 (48%) принимали ИПП. Положительный ГДТВ был связан с возрастом (отношение шансов (ОШ) 1,03, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,04) и диареей (ОШ 1,99, 95% ДИ 1,15–3,44), где уровень выдыхаемого $H_2 > 20$ ppm; с пожилым возрастом (ОШ 1,01, 95% ДИ 1,00–1,02) и диареей (ОШ 1,53, 95% ДИ 1,13–2,09), где уровень выдыхаемого $H_2 > 10$ ppm и с более старшим возрастом (ОШ 1,01, 95% ДИ 1,00–1,02), где отмечался уровень выдыхаемого $H_2 > 20$ ppm или $CH_4 > 15$ ppm [47]. L. Lombardo ответил на эту статью комментариями, указывая, что в работе не была оценена длительность применения ИПП, которая непосредственно влияет на формирование СИБР у пациентов, использующих ИПП [38].

Основой лечения СИБР является антибактериальная терапия [31]. Некоторые зарубежные авторы выступают за эмпирическое лечение подозреваемых

на СИБР пациентов без диагностического тестирования [15]. Однако такой подход является проблематичным из-за частого эффекта плацебо, высокой стоимости антибиотиков, высокого потенциала осложнений (например, лекарственные взаимодействия, побочные эффекты), а также необходимостью проведения, как правило, повторного курса антибиотиков. Исследование M. Di Stefano и соавт. показало, что средняя продолжительность клинического улучшения при эмпирическом лечении длится только 22 дня, а такая тактика лечения приводит к необходимости проведения по меньшей мере 12 семидневных курсов антибиотикотерапии в год, чтобы обеспечить облегчение состояния больных с СИБР и запорами [10].

Многими авторами рекомендуется назначение антибактериальных препаратов широкого спектра, эффективных против анаэробных бактерий — рифаксимины (400–600 мг 2 раза в сутки), тетрациклина (внутри 0,25 г 4 раза в сутки), ампициллина (внутри 0,5 г 4 раза в сутки), метронидазола (внутри 500 мг 3 раза в сутки), цiproфлоксацина (по 500 мг 2 раза в сутки), норфлоксацина (800 мг в сутки), ванкомицина (по 125 мг 4 раза в сутки) [1, 55]. Иногда требуются повторные курсы продолжительностью от 7 до 14 дней.

В качестве адьювантной терапии СИБР целесообразно использовать препараты висмута. Благодаря известным антидиарейным свойствам соединения висмута широко используются для лечения эпизодических поносов у детей и взрослых на протяжении целого столетия [14, 21, 30, 60].

В дополнение к своим антибактериальным свойствам [58], висмут также обладает противовоспалительными эффектами [26] при прохождении по кишечнику. Существуют экспериментальные данные, подтверждающие роль висмута в ингибировании активности индуцируемой синтазы оксида азота в эпителиальных клетках кишечника, а также в индукции гемоксигеназы 1, тем самым обуславливая терапевтический эффект при воспалительных и окислительных реакциях, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника [17]. Еще одно экспериментальное исследование показало способность висмута поглощать кислород свободных радикалов в контексте химических повреждений слизистой оболочки желудка [39]. Учитывая эти антибактериальные и противовоспалительные механизмы, можно теоретически предположить, что висмут должен играть определенную роль в патогенетическом лечении СИБР, острой и хронической диареи как антибактериальный и антитоксический агент [64]. Активным действующим веществом препарата Новобисмол® (производство «Фармпроект», Россия) является висмута трикалия дицитрат, который может рекомендоваться для комплексной энтеросептической терапии СИБР [4].

Отдельного внимания заслуживает опыт применения пробиотиков в комплексном лечении СИБР. Л. Ричард и Р. Паркер в 1977 г. использовали термин «пробиотик» для обозначения живых микроорганизмов и продуктов их ферментации, обладающих антагонистической активностью по

отношению к патогенной микрофлоре. Согласно определению ВОЗ/FAO, пробиотики — это живые микроорганизмы, примененные в адекватных количествах, оказывающие оздоровительный эффект на организм человека. Пробиотики также определяют как препараты на основе кишечных комменсалов, способные осуществлять биологический контроль в организме и обладающие регуляторными и триггерными свойствами.

Потенциальные эффекты пробиотиков [35, 37, 46, 67]:

- модуляция интестинального иммунитета, изменение воспалительных профилей цитокинов и снижение провоспалительных каскадов или активация регулирующих штамм-специфических механизмов;

- ингибирование патогенных газопroduцирующих и деконъюгирующих желчные соли бактерий, уменьшая их адгезию;

- изменение бактериальной флоры путем подкисления содержимого толстой кишки путем ферментации питательного субстрата;

- повышение эпителиальной барьерной функции;
- индукция μ -опиоидных и каннабиноидных рецепторов в эпителиальных клетках кишечника;

- уменьшение висцеральной гиперчувствительности, спинальной афферентации и реакции на стресс.

Современные пробиотики должны соответствовать следующим критериям [5]:

- содержать микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях;

- обладать стабильной клинической эффективностью;

- быть фено- и генотипически классифицируемыми;
- сохраняться живыми;

- быть непатогенными и нетоксичными, не вызывать побочных эффектов при длительном применении;

- оказывать положительное влияние на организм хозяина (например, увеличивать резистентность к инфекциям);

- обладать колонизационным потенциалом, т. е. сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта (быть устойчивыми к высокой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой);

- быть кислотоустойчивыми или заключенными в кислотоустойчивую капсулу;

- быть стабильными и сохранять жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения [29].

Принципиальные требования предъявляются и к штаммам бактерий, на основе которых создаются пробиотики. Они должны:

- быть выделены от здоровых людей и идентифицированы до вида по фено- и генотипическим признакам;

- иметь генетический паспорт;
- обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;

- не угнетать нормальный микробиоценоз;

- быть безопасными для людей, включая иммунологическую безопасность;

- производственные штаммы должны быть стабильными по биологической активности и удовлетворять технологическим требованиям.

Максилак® (производство «Genexo Sp. z.o.o.», Польша) — синбиотик, который содержит 9 культур кишечных бактерий в концентрации 4,5 миллиарда КОЕ. Содержащиеся в составе Максилак® лактобактерии подавляют рост патогенной микрофлоры, перерабатывают лактозу на простые сахара, что полезно для лиц с лактазной недостаточностью, непереносимостью молока и молочных продуктов. Бифидобактерии, которые также входят в состав Максилак®, поддерживают нормальные процессы пристеночного пищеварения, подавляют рост патогенной микрофлоры, способствуют стимулированию иммунитета, снижению рН пищевой массы. Олигофруктоза стимулирует быстрое размножение полезных бактерий и тормозит развитие болезнетворных бактерий внешнего происхождения, уменьшает загрязнение кишечника токсинами и улучшает его работу, стимулирует перистальтику, служит для профилактики запоров, диареи, улучшения функций ЖКТ.

Благодаря применению инновационной технологии производства MURE (Multi Resistant Encapsulation), бактерии, присутствующие в Максилак®, защищены от кислого содержимого желудочного сока, солей желчи и пищеварительных ферментов. Такая защита позволяет им адаптироваться и прижиться в просвете кишечника, сохранив высокую биологическую активность. Более того, благодаря данной технологии большая часть пробиотических бактерий попадает в кишечник, а не растворяется в желудке, что положительно сказывается на восстановлении микрофлоры ЖКТ, так как концентрация колоний микроорганизмов возрастает от желудка к толстой кишке. Оригинальный состав препарата является результатом уникального процесса производства, обеспечивающего сохранение бактерий при их прохождении через желудок даже после растворения желатиновой оболочки капсулы желудочным соком. Бактерии остаются под защитой матрицы микрокапсулы из полисахаридов, которые превращаются в кислотоустойчивый гель при контакте с соляной кислотой желудка. При повышении рН в кишечнике гель растворяется, высвобождая живые бактерии. Таким образом, бактерии, содержащиеся в желатиновых капсулах, живыми попадают в тонкую и ободочную кишку, то есть туда, где они могут начать свое действие.

Мы провели микробиологическое исследование содержимого капсул Максилак®. Содержимое капсулы было посеяно на тиогликолевую среду (г. Оболенск). После культивирования при 37 °С в течение 24 часов отмечали бурный рост микроорганизмов, который характеризовался диффузным помутнением и образованием придонного осадка. Из среды был сделан мазок, окрашен по Граму. При микроскопическом изучении мазка по

Граму установлено наличие трех морфотипов грамположительных бактерий: крупных, толстых плейоморфных палочек с закругленными концами, расположенных в виде «иероглифов», V-образно и короткими цепочками (предположительно род *Bifidobacterium*), а также тонких слегка изогнутых палочек, расположенных одиночно или короткими цепочками (предположительно род *Lactobacillus*), а также правильной шаровидной формы кокков, расположенных короткими цепочками и скоплениями (предположительно род *Streptococcus*). Посторонних морфотипов бактерий в составе препарата выявлено не было.

При бактериологическом контроле контаминации препарата установлено отсутствие роста на среде Эндо, питательном агаре с 9% раствором хлорида натрия и на среде Сабуро, т. е. препарат характеризовался отсутствием посторонней микрофлоры (кишечных палочек, грибов, стафилококков).

Для определения содержания количества микроорганизмов в каждой капсуле использовали метод разведений. В одной дозе препарата содержится 20×10^{10} КОЕ бактерий, т. е. не меньше заявляемого производителем количества. При этом высокая концентрация бактерий *in vitro* (в 6 раз выше, чем указано в документации), вероятно, обусловлена стимулирующим действием олигофруктозы. Кислотообразующая способность бактерий составила 124,2 °Т. В целом, адгезивная способность была хорошей, так как индекс адгезии равен 3,61.

Провели определение чувствительности к антибиотикам всего консорциума бактерий, без выделения чистых культур. Установлено, что бактерии были резистентны к следующим антибиотикам: имипенему, цефтазидиму, цефазолину, амоксициллину, офлоксацину. Консорциум бактерий был чувствителен к ципрофлоксацину, левофлоксацину, спарфлоксацину, рокситромицину, меропенему, гентамицину, амикацину.

Таким образом, Максилак® характеризуется следующими микробиологическими признаками: содержание бактерий в 1 дозе препарата составило не менее 20×10^9 КОЕ/г, консорциум включает микроорганизмы рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*. Активность кислотообразования составила 124,2 °Т, индекс адгезии микроорганизмов — 3,61 — средний. Консорциум бактерий обладал устойчивостью к антибиотикам группы β-лактамов (имипенему, цефтазидиму, цефазолину, амоксициллину) и к офлоксацину, что позволяет назначать Максилак® во время приема соответствующих антибиотиков.

Заключение

СИБР и ФД могут сочетаться. Этиология СИБР, как правило, связана с нарушением защитных антибактериальных механизмов (например, ахлоргидрия, на фоне приема ИПП) и/или нарушений моторики, которые лежат в основе ФД.

СИБР часто недооценивается, неправильно диагностируется и, вообще, не является самостоятельным заболеванием. Клинические симптомы могут быть неспецифическими (диспепсия, вздутие живота, дискомфорт в животе, которые часто встречаются и при ФД). Тем не менее, СИБР может вызвать тяжелые нарушения по типу мальдигестии и мальнутриции. Неинвазивные дыхательные водородные тесты с лактулозой чаще всего используются для диагностики СИБР. Терапия СИБР должна быть комплексной и включать в себя лечение основного заболевания, нормальное питание и курсовые санации кишечника с применением антибиотиков, энтеросептиков (Новобисмол®), а затем восстановление микрофлоры с помощью пре- и пробиотиков или синбиотиков. Синбиотиком выбора может быть препарат Максилак®, который высокоэффективен в комплексе лечения кишечных заболеваний, в том числе и при СИБР. Прогноз СИБР, как правило, серьезный и определяется течением основного заболевания, которое привело к его формированию.

Литература:

1. Маев И. В. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке / И. В. Маев, А. А. Самсонов // *Consilium-Medicum*. — 2007. — Vol. 7. — P. 45–56.
2. Минушкин О. Н. Сложные вопросы терапии ингибиторами протонной помпы / О. Н. Минушкин // *Лечащий врач*. — 2007. — № 6. — P. 12–16.
3. Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике / Е. Ю. Плотникова, М. В. Борщ, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова // *Лечащий врач*. — 2013. — № 2. — С. 52–56.
4. Плотникова Е. Ю. Препараты висмута в практике врача / Е. Ю. Плотникова, А. С. Сухих // *Лечащий врач*. — 2016. — № 2. — С. 60–66
5. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б. А. Шендеров. — Т. 3. Пробиотики и функциональное питание. — М., Изд-во Грантъ, 2001. — 287 с.
6. 1st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference / A. Gasbarrini, G. R. Corazza, G. Gasbarrini, M. Montalto // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29, No 1. — P. 1–49.
7. Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia. The irritable stomach syndrome / M. Lemann, J. P. Dederding, B. Flourie [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. — 1991. — Vol. 36, No 9. — P. 1249–1254.
8. Abnormal regional brain activity during rest and (anticipated) gastric distension in functional dyspepsia and the role of anxiety: a H₂¹⁵O-PET study / L. Van Oudenhove, J. Vandenberghe, P. Dupont [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, No 4. — P. 913–924.
9. Abnormal resting brain activity in patients with functional dyspepsia is related to symptom severity / F. Zeng, W. Qin, F. Liang [et al.] // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 141, No 2. — P. 499–506.

10. Absorbable vs. non-absorbable antibiotics in the treatment of small intestine bacterial overgrowth in patients with blind-loop syndrome / M. Di Stefano, E. Miceli, A. Missanelli [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 985–992.
11. Acid infusion enhances duodenal mechanosensitivity in healthy subjects / M. Simrén, R. Vos, J. Janssens, J. Tack // *Am. J. Physiol.* — 2003. — Vol. 285, No 2. — P. G309–G315.
12. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III Criteria) in a Swedish population-based study / P. Aro, N. J. Talley, J. Ronkainen [et al.] // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 137, No 1. — P. 94–100.
13. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study / J. Thorens, F. Froehlich, W. Schwizer [et al.] // *Gut.* — 1996. — Vol. 39. — P. 54–59.
14. Bierer D. W. Bismuth subsalicylate: history, chemistry, and safety / D. W. Bierer // *Rev. Infect. Dis.* — 1990. — Vol. 12 — P. S3–S8.
15. Bishop W. P. Breath hydrogen testing for small bowel bacterial overgrowth — a lot of hot air? / W. P. Bishop // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1997. — Vol. 25. — P. 245–246.
16. The brain — gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study / N. A. Koloski, M. Jones, J. Kalantar [et al.] // *Gut.* — 2012. — Vol. 61, No 9. — P. 1284–1290.
17. Cavicchi M. Inhibition of inducible nitric oxide synthase in the human intestinal epithelial cell line, DLD-1, by the inducers of heme oxygenase 1, bismuth salts, heme, and nitric oxide donors / M. Cavicchi, L. Gibbs, B. J. Whittle // *Gut.* — 2000. — Vol. 47. — P. 771–778.
18. Collen M. J. Basal gastric acid secretion in nonulcer dyspepsia with or without duodenitis / M. J. Collen, M. J. Loebenberg // *Digestive Diseases and Sciences.* — 1989. — Vol. 34, No 2. — P. 246–250.
19. A community-based, controlled study of the epidemiology and pathophysiology of dyspepsia / E. J. Castillo, M. Camilleri, G. R. Locke [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* — 2004. — Vol. 2, No 11. — P. 985–996.
20. Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease / T. Shindo, S. Futagami, T. Hiratsuka [et al.] // *Digestion.* — 2009. — Vol. 79, No 2. — P. 65–72.
21. A controlled trial of bismuth subsalicylate in infants with acute watery diarrheal disease / D. Figueroa-Quintanilla, E. Salazar-Lindo, R. B. Sack [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 1653–1658.
22. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia / H. Miwa, J. Watari, H. Fukui [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26, No 3. — P. 53–60.
23. Determinants of symptoms in functional dyspepsia: gastric sensorimotor function, psychosocial factors or omatisation? / L. Van Oudenhove, J. Vandenbergh, B. Geeraerts [et al.] // *Gut.* — 2008. — Vol. 57, No 12. — P. 1666–1673.
24. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole / M. Fried, H. Siegrist, R. Frei [et al.] // *Gut.* — 1994. — Vol. 35. — P. 23–26.
25. Dysfunctional gastric emptying with down-regulation of muscle-specific MicroRNAs in helicobacter pylori-infected mice / Y. Saito, H. Suzuki, H. Tsugawa [et al.] // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 140, No 1. — P. 189–198.
26. Ericsson C. D. Antisecretory and antiinflammatory properties of bismuth subsalicylate / C. D. Ericsson, C. Tannenbaum, T. T. Charles // *Rev. Infect. Dis.* — 1990. — Vol. 12. — P. S16–S20.
27. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease / E. Savarino, D. Pohl, P. Zentilin [et al.] // *Gut.* — 2009. — Vol. 58, No 9. — P. 1185–1191.
28. Ghrelin: a gut hormonal basis of motility regulation and functional dyspepsia / K. Ogiso, A. Asakawa, H. Amitani, A. Inui // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26, No 3. — P. 67–72.
29. Gorbach S. L. Probiotics and gastrointestinal health / S. L. Gorbach // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 1. — P. 2–4.
30. Gryboski J. D. Effect of bismuth subsalicylate on chronic diarrhea in childhood: a preliminary report / J. D. Gryboski, S. Kocoshis // *Rev Infect Dis.* — 1990. — Vol. 12. — P. S36–S40.
31. Haboubi N. Y. Duodenal mucosal morphometry of elderly patients with small intestinal bacterial overgrowth: response to antibiotics treatment / N. Y. Haboubi, G. S. Lee, R. D. Montgomery // *Age Ageing.* — 1991. — Vol. 20. — P. 29–32.
32. Increased severity of dyspeptic symptoms related to mental stress is associated with sympathetic hyperactivity and enhanced endocrine response in patients with postprandial distress syndrome / F. de Giorgi, G. Sarnelli, C. Cirillo [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility.* — 2012. — Vol. 25, No 1. — P. 31–38.
33. Influence of the selective serotonin re-uptake inhibitor, paroxetine, on gastric sensorimotor function in humans / J. Tack, D. Broekaert, B. Coulie [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 603–608.
34. Knowles C. H., Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease / C. H. Knowles, Q. Aziz // *Gut.* — 2008. — Vol. 57, No 5. — P. 674–683.
35. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors / C. Rousseaux, X. Thuru, A. Gelot [et al.] // *Nat. Med.* — 2007. — Vol. 13. — P. 35–37.
36. Ladabaum U. Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline on gastric sensitivity and compliance in healthy humans / U. Ladabaum, D. Glidden // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2002. — Vol. 14. — P. 395–402.
37. Lin H. C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome / H. C. Lin // *JAMA.* — 2004. — Vol. 292, No 7. — P. 852–858.
38. Lombardo L. PPI use and SIBO: predisposition or cause? / L. Lombardo // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 1923.

39. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically-induced oxidative injury in human gastric mucosal cells / D. Bagchi, T. R. McGinn, X. Ye [et al.] // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 14. — P. A62.
40. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia / T. Hiyama, M. Yoshihara, K. Matsuo [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 22, No 3. — P. 304–310.
41. Moon M. A. C. difficile infection, PPI link strengthened. (Clinical report) / M. A. Moon // *Family Practice News*. — 2010. — Vol. 1. — P. 40.
42. Neural autoantibody evaluation in functional gastrointestinal disorders: a population-based case-control study / S. J. Pittock, V. A. Lennon, C. L. Dege [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. — 2011. — Vol. 56, No 5. — P. 1452–1459.
43. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia / P. Moayyedi, S. Soo, J. Deeks [et al.] // *Cochrane Database of Syst Rev*. — 2003. — Vol. 1. — P. CD001960.
44. Plasma ghrelin levels and their relationship with gastric emptying in patients with dysmotility-like functional dyspepsia / K. J. Lee, D. Y. Cha, S. J. Cheon [et al.] // *Digestion*. — 2009. — Vol. 80, No 1. — P. 58–63.
45. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria / Y. L. Xiao, S. Peng, J. Tao [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, No 12. — P. 2626–2631.
46. Probiotics and immunity / A. T. Borchers, C. Selmi, F. J. Meyers [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 44. — P. 26–46.
47. Proton pump inhibitor therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth / S. K. Ratuapli, T. G. Ellington, M. T. O'Neill [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 730–735.
48. Psychopathology and personality trait in subgroups of functional dyspepsia based on Rome III criteria / Y. C. Hsu, J. M. Liou, S. C. Liao [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104, No 10. — P. 2534–2542.
49. Rapid gastric emptying, rather than delayed gastric emptying, might provoke functional dyspepsia / M. Kusano, H. Zai, Y. Shimoyama [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26, No 3. — P. 75–78.
50. The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of *Helicobacter pylori* infection / K. A. Gwee, L. Teng, R. K. M. Wong [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 21, No 4. — P. 417–424.
51. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia / J. Tack, H. Piessevaux, B. Coulie [et al.] // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 115, No 6. — P. 1346–1352.
52. Secretion of melatonin and 6-sulfatoxymelatonin urinary excretion in functional dyspepsia / C. Chojnacki, T. Poplawski, G. Klupinska [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17, No 21. — P. 2646–2651.
53. Sha W. Correlations among electrogastrogram, gastric dysmotility, and duodenal dysmotility in patients with functional dyspepsia / W. Sha, P. J. Pasricha, J. D. Chen // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 43, No 8. — P. 716–722.
54. Singh V. V. Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis, and treatment / V. V. Singh, P. P. Toskes // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 7, No 1. — P. 19–28.
55. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / M. Kopacova, J. Bures, J. Cyraný [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16, No 24. — P. 2978–2990.
56. Smith J. Bacterial overgrowth found in 50% of those using PPIs / J. Smith // *Family Practice News*. — 2010. — Vol. 1. — P. 40.
57. Spiegel B. Bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: unifying hypothesis or a spurious consequence of proton pump inhibitors? / B. Spiegel, W. D. Chey, L. Chang // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103, No 2. — P. 2972–2976.
58. Sun H. Bismuth in medicine / H. Sun, L. Zhang, K. Y. Szeto // *Met. Ions. Biol. Syst.* — 2004. — Vol. 41. — P. 333–378.
59. Suppression of gastric acid secretion in patients with GERD results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids / J. Theisen, D. Nehra, D. Citron [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2000. — Vol. 4. — P. 50–54.
60. Symptomatic treatment of diarrhea with bismuth subsalicylate among students attending a Mexican university / H. L. DuPont, P. Sullivan, L. K. Pickering [et al.] // *Gastroenterology*. — 1977. — Vol. 73. — P. 715–718.
61. Systematic review: antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia / P. Moayyedi, S. Soo, J. Deeks [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1215–1227.
62. Talley N. J. Therapeutic options in nonulcer dyspepsia / N. J. Talley // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 32. — P. 286–293.
63. Tanum L. A new pharmacologic treatment of functional gastrointestinal disorder. A double-blind placebo-controlled study with Mianserin / L. Tanum, U. F. Malt // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 160–165.
64. Thazhath S. Oral bismuth for chronic intractable diarrheal conditions? / S. Thazhath, M. Haque, T. Florin // *Clin. Exp. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 6. — P. 19–25.
65. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis / J. L. Jackson, P. G. O'Malley, G. Tomkins [et al.] // *Am. J. Med.* — 2000. — Vol. 108. — P. 65–72.
66. Upper gastrointestinal endoscopy does not reassure patients with functional dyspepsia / L. A. Van Kerkhoven, L. G. Van Rossum, M. G. Van Oijen [et al.] // *Endoscopy*. — 2006. — Vol. 38. — P. 879–885.
67. Vanderpool C. Mechanisms of probiotic action: implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases / C. Vanderpool, F. Yan, D. B. Polk // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2008. — Vol. 14. — P. 1585–1596.

RU **Что общего между функциональной диспепсией и синдромом избыточного бактериального роста**

Е. Ю. Плотникова, Ю. В. Захарова, Т. Ю. Грачева
Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Ключевые слова: функциональная диспепсия, ингибиторы протонной помпы, синдром избыточного бактериального роста, патогенетическая связь, пробиотики

В статье приводятся результаты обзора различных синдромов, встречающихся при патологии органов пищеварения. Подробно рассматривается функциональная диспепсия и принципы ее лечения. Ингибиторы протонной помпы — одна из основных групп препаратов, применяющихся для лечения функциональной диспепсии. Серьезным осложнением длительного применения ингибиторов протонной помпы является синдром избыточного тонкокишечного бактериального роста. Основные принципы лечения этого осложнения — антибактериальная терапия и пробиотики. Препаратами выбора в данной ситуации могут стать энтеросептик Новобисмол® и современный пробиотик Максилак®.

EN **What is common between functional dyspepsia and bacterial overgrowth syndrome**

E. Y. Plotnikova, Y. V. Zakharova, T. Y. Gracheva
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Key words: functional dyspepsia, proton pump inhibitors, bacterial overgrowth syndrome, pathogenetic link, probiotics

The article presents the results of a review of various syndromes that occur in the pathology of the digestive system. Functional dyspepsia and the principles of its treatment are considered in detail. Proton pump inhibitors are one of the main groups of drugs used to treat functional dyspepsia. A serious complication of prolonged use of proton pump inhibitors is the syndrome of small intestinal bacterial overgrowth. The main principles of treatment of this complication are antibacterial therapy and probiotics. Enteroseptic Novobismol® and modern probiotic Maxilak® can be drugs of choice in this situation.

UA **Що спільного між функціональною диспепсією і синдромом надлишкового бактеріального зростання**

К. Ю. Плотнікова, Ю. В. Захарова, Т. Ю. Грачева
Кемеровський державний медичний університет, Кемерово, Росія

Ключові слова: функціональна диспепсія, інгібітори протонної помпи, синдром надлишкового бактеріального зростання, патогенетичний зв'язок, пробіотики

У статті наведено результати огляду різних синдромів, що зустрічаються при патології органів травлення. Детально розглянуто функціональну диспепсію та принципи її лікування. Інгібітори протонної помпи — одна з основних груп препаратів, що застосовуються для лікування функціональної диспепсії. Серйозним ускладненням тривалого застосування інгібіторів протонної помпи є синдром надлишкового тонкокишкового бактеріального зростання. Основні принципи лікування цього ускладнення — антибактеріальна терапія і пробіотики. Препаратами вибору в даній ситуації можуть стати ентеросептик Новобісмол® і сучасний пробіотик Максілак®.