

Взаимосвязь синдромов раздраженного кишечника и избыточного бактериального роста: есть ли она?

Ю. А. Кучерявый, С. В. Черёмушкин, Е. А. Маевская, Е. А. Сутугина

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России*

Interrelation of irritable bowel syndrome and bacterial overgrowth: is there any?

Yu. A. Kucheryavy, S. V. Cheryomushkin, Ye. A. Mayevskaya, Ye. A. Sutugina

*Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology,
State educational government-financed institution of higher professional education
«Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» Ministry of Healthcare of the Russian Federation*

Цель обзора. Оценить возможную взаимосвязь между синдромами *избыточного бактериального роста* в тонкой кишке (СИБР) и *раздраженного кишечника* (СРК).

Основные положения. СИБР и СРК являются чрезвычайно распространенными синдромами, что с позиций эпидемиологии предполагает их случайное сосуществование у одного пациента. Клинические проявления СИБР и СРК включают метеоризм, боли в животе и расстройства стула, сложные, на первый взгляд, для дифференциальной диагностики. С позиций патофизиологии можно полагать, что СРК создает фон для развития СИБР, напротив, СИБР повышает риск формирования СРК. К сожалению, убедительных доказательств этому, несмотря на огромное количество исследований, на сегодняшний день получено недостаточно.

Доказательная база сформирована на результатах исследований, демонстрирующих высокую частоту патологических дыхательных тестов у пациентов с СРК относительно здоровых лиц, однако при СРК в большинстве случаев ускорен пассаж по кишечнику, что может способствовать ложно-

The aim of review. To estimate possible interrelation between *bacterial overgrowth syndromes* in the small intestine (BOS) and *irritable bowel syndrome* (IBS).

Key points. BOS and IBS are extremely common syndromes, that contributes to their casual coexistence within same patient from epidemiological point of view. Clinical symptoms of BOS and IBS include meteorism, abdominal pain and disorders of defecation, that are difficult, at first sight, for differential diagnostics. From positions of pathophysiology it is possible to believe, that the IBS causes background for development of BOS, on the contrary, BOS increases risk of IBS development. Unfortunately, despite of huge quantity of studies, there is lack of convincing evidence to this for the present time.

The evidential base is generated according to the studies showing high frequency of pathological breath tests in patients with IBS in comparison to healthy patients, however at IBS the rapid intestinal transit can promote false-positive results of breath tests. Other portion of evidential data is based on empirical application of nonabsorbable antibiotics that results in reduc-

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: proped@mail.ru
Kucheryavy Yury A. – MD, senior lecturer, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov». Contact information: proped@mail.ru

положительным результатам дыхательных тестов. Другой сегмент доказательных данных основан на эмпирическом опыте применения у таких больных невсасывающихся антибактериальных препаратов с эффектом уменьшения проявлений СРК. Невозможность излечения СРК с применением курса энтеросептиков диктует необходимость поиска новых путей терапии, включая препараты с энтеросорбирующим действием, способных уменьшать выраженность СИБР, скорость кишечного транзита и проявления СРК.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, синдром раздраженного кишечника, лечение, диосмектит.

Постоянно меняющаяся, динамичная и все более агрессивная внешняя среда не самым положительным образом воздействуют на состояние здоровья современного человека, приводя к развитию все новых нарушений и заболеваний, среди которых доля функциональных расстройств с каждым годом увеличивается.

Функциональные заболевания кишечника составляют значительную часть всей функциональной патологии желудочно-кишечного тракта, к ним же относится и известный *синдром раздраженного кишечника* (СРК), так пристально рассматриваемый в последнее время исследователями разных стран [6]. Ведущие специалисты говорят о том, что СРК страдают от 10 до 20% взрослого населения развитых стран, что составляет до 50% от всех посещений гастроэнтеролога [49]. По схожим причинам в популяции прогрессивно увеличивается частота нарушений микробного сообщества кишечника, в частности *синдрома избыточного бактериального роста* (СИБР) в тонкой кишке, распространенность которого установить довольно трудно, особенно из-за неспецифичности его симптомов [7]. Стоит отметить некоторую схожесть в симптоматике СРК и СИБР и довольно нередкое параллельное, на первый взгляд, существование двух патологий: у больных, попадающих под критерии СРК, согласно различным источникам, СИБР диагностируется с частотой от 30 до 85% [7, 19, 33, 36, 44].

Подобных исследований, свидетельствующих о чрезмерном количестве полиморфной микрофлоры или об эффективности антибактериальной терапии у пациентов с СРК, становится все больше. Ведутся дискуссии и о провоспалительном компоненте патогенеза СРК, за который также может отвечать нарушенный микробиоценоз (персистирование условно-патогенных штаммов с индукцией субклинического воспаления) [6, 8].

Закономерно возникает ряд вопросов. Не является ли нарушение микробиоты лишь ступенькой в развитии СРК или стоит особняком, никоим образом не интегрируясь в каскад патогенети-

tion of IBS symptoms. Failure to cure IBS by entero-antiseptic drugs requires necessity of search for new ways of treatment, including agents with enterosorptive action, capable to reduce BOS, velocity of intestinal transit and manifestations of IBS.

Key words: bacterial overgrowth syndrome in the small intestine, irritable bowel syndrome, treatment, diosmectite.

ческих реакций? В какой степени измененная микрофлора может индуцировать развитие СРК-подобной симптоматики? Многообразие доступных к настоящему времени эпидемиологических и клинических данных о связи СРК и микробиоты кишечника не позволяет дать однозначный ответ на эти и другие вопросы, но мы попробуем все же внести некоторую ясность и представить свой взгляд на эту проблему.

Дефиниция СИБР

СИБР сегодня можно определить как полиэтиологичный синдром, характеризующийся увеличением в тонкой кишке нормальной микробной флоры и/или появлением микрофлоры патологического типа, приводящим к развитию функциональных нарушений пищеварительного конвейера [3, 4].

Однозначного мнения по поводу точного диагностического критерия СИБР пока не достигнуто, большинство исследователей считают, что избыточный бактериальный рост может быть установлен при выявлении $\geq 10^5$ КОЕ/мл в аспирате из тонкой кишки [53] или, если колонии образованы преимущественно толстокишечными бактериями, при более низких значениях — $>10^3$ КОЕ/мл [25, 48]. В зависимости от характера и количества микрофлоры в тонкой кишке выделяют три степени выраженности СИБР [1]:

I степень — при увеличении аэробной нормальной кишечной микрофлоры ($>10^5$ – 10^6 КОЕ/мл);

II степень — увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появление анаэробных бактерий ($>10^6$ – 10^7 КОЕ/мл);

III степень — преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 10^9 КОЕ/мл и более).

Следует отметить, что получение аспирата из тонкой кишки в асептических условиях весьма трудоемко, инвазивно (требует проведения интестиноскопии под общей анестезией), дорогостояще и в рутинной практике не используется. В связи со сложностью верификации СИБР под-

ходы к диагностике базируются на иных принципах (косвенных методах, весьма вариабельных по диагностической ценности), и вышеприведенная классификация по большому счету значения не имеет. Кроме того, отсутствуют какие-либо достоверные данные, позволяющие сопоставлять клинические симптомы (частота, выраженность) со степенью СИБР [7].

Таким образом, возникла весьма противоречивая ситуация: с одной стороны, мы начинаем понимать суть и значение СИБР, а с другой — еще далеки до реальной объективной оценки синдрома в практическом здравоохранении. Роль кишечной микрофлоры для организма человека очевидна: когда в силу разных причин она занимает новую экологическую нишу или число микроорганизмов в естественном биотопе превышает условно определенный нормальный барьер, могут появиться клинические симптомы, функциональные расстройства и, возможно, повышаться риск органических изменений различных органов, вплоть до развития осложнений. Учитывая классификацию СИБР, основанную на микробиологических показателях, практикующему врачу данный синдром для понимания труднодоступен. Напротив, несмотря на объективные сложности верификации СИБР, практическое звено здравоохранения серьезно продвинулось в лечении, опираясь на эмпирические подходы. Антибиотики, кишечные антисептики, препараты висмута, энтеросорбенты, пробиотики и пищевые волокна широко применяются на практике и апробируются в открытых исследованиях в связи с теоретическим обоснованием наличия СИБР и/или при выявлении определенных клинических синдромов, позволяющих врачу думать, что СИБР, вероятно, есть [7].

Симптомы, приписываемые СИБР, неспецифичны и включают абдоминальную боль, метеоризм и диарею. Подобные признаки типичны для функциональных расстройств кишечника, особенно для СРК.

СРК и СИБР

Согласно современным представлениям, СРК — это хроническое функциональное заболевание, основными симптомами которого признаны абдоминальная боль или дискомфорт в сочетании с нарушением функции кишечника (изменение частоты или характера стула), причем абдоминальная боль или дискомфорт непременно связаны с опорожнением кишки, как правило, уменьшаясь или исчезая после дефекации [6, 8, 17]. Диагностические критерии СРК четко прописаны Римскими критериями III пересмотра [17]. Врач любой специальности должен понимать, что клиническая картина СРК, соответствующая действующим ныне критериям, — это высоковероятно СРК.

Сомнения в диагнозе должны быть четко обоснованы наличием «красных флагов», признаками прогрессирующего течения болезни, при необходимости инструментальным и лабораторным обследованием.

Мы сегодня четко представляем, что диагноз СРК — собирательное понятие, а возможно, и группа разных заболеваний с общей патофизиологией, клиникой и отсутствием исхода в тяжелую органику. Отдельно предусмотрена форма *постинфекционного СРК* (ПИ-СРК), обосновывается выделение стресс-индуцированного СРК, СРК-подобного симптомокомплекса у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, микроскопическим колитом, дивертикулярной болезнью, экзокринной панкреатической недостаточностью и т. д. Появление в ближайшие годы новых данных, включая обновленные критерии диагноза (например, ожидаемые Римские критерии IV пересмотра), позволят выделить не только клинические типы СРК (с запором и диареей), но и этиологические формы, часть из которых при выявлении ликвидируемой причины может быть излечена. Любое несоответствие критериям диагноза СРК мы считаем показанием к тщательному анализу имеющейся информации и проведению обследования для поиска потенциальной причины, объясняющей страдания больного.

Этиология СРК, несмотря на постоянно увеличивающееся число исследований, до конца не ясна. Рассмотрим наиболее изученные ее компоненты в концепции возможной связи с изменением микробного сообщества.

Значимость и эффекты кишечной микрофлоры проще всего продемонстрировать на экспериментальных моделях, хотя, безусловно, полная экстраполяция на физиологию человека невозможна. Отчасти потому, что микробиоценоз кишечника каждого человека уникален, зависим от множества факторов и сопоставим с уникальностью дактилоскопии [38].

У грызунов, выращенных в стерильных условиях, в отличие от грызунов с естественной кишечной флорой происходит задержка не только желудочной секреции, но и кишечного транзита, осуществляется пролонгация межпищеварительного *миграционного моторного комплекса* (ММК) [14, 22, 24], что, кстати, является и одной из предрасполагающих причин развития СИБР. Внедрение таким образом мышей нормофлоры полностью нормализовало моторику кишечника [22, 23], что крайне важно в контексте патофизиологии СРК. Добавление любого, даже моноштамма *Lactobacillus acidophilus* или *Bifidobacterium bifidum* приводило к нормализации транзита по тонкой кишке и значительному увеличению частоты ММК [21].

L.V. Hooper и J. Gordon развили эту идею, представив модель, на которой продемонстриро-

вали редукцию генной экспрессии тонкокишечных нейронов и нейронов гладкой мускулатуры кишечника у мышей, выращенных в стерильных условиях. Последующее назначение *Bacteroides thetaiotaomicron*, которые чрезвычайно адаптированы и в толстой кишке человека, полностью восстанавливало генную экспрессию нейронов [21].

Такие эксперименты, использующие модели с глубоким дефицитом кишечной микрофлоры, наглядно показывают важнейшую роль резидентных бактерий в поддержании нормальной функции кишечника. Похожие исследования микробного состава у пациентов с СРК ведутся уже не один год. Однако из-за отсутствия возможности детально контролировать прием лекарственных препаратов, часто необходимых по причине мультифакториальности самого СРК, а также ввиду вариабельного рациона у включенных в исследование пациентов, вследствие географических особенностей, которые значимо могут влиять на микробный пейзаж кишечника, адекватная интерпретация получаемых результатов затруднена. Несмотря на известные ограничения (изучение преимущественно фекальной просветной микрофлоры, сложность культивирования анаэробов и т. п.), микробиологические исследования, изучающие культуральный состав фекальной микрофлоры, в большинстве своем также демонстрируют недостаточность *Lactobacillus* [32] и *Bifidobacterium* [9, 27, 47] у пациентов с СРК в сравнении с группой контроля. В то же время в одном небольшом исследовании, также выполненном с использованием культурального метода, у больных с СРК было зафиксировано увеличение числа *Lactobacillus* [51].

Интересные экспериментальные данные о висцеральной гиперчувствительности, которая, по мнению многих ученых, может играть значимую роль в патогенезе СРК, были получены на модели грызунов еще в 2007 г. У мышей, получавших пробиотический штамм *Lactobacillus acidophilus*, отмечалось снижение висцеральной чувствительности [42].

Кроме того, имеются исследования, демонстрирующие отличия микробного состава и при различных типах СРК: в случаях преобладания запоров — избытие *Ruminococcus*, при диарейном варианте — значительное снижение *Bifidobacterium* [26], хотя интерпретация результатов по-прежнему затруднена ввиду отсутствия адекватного контроля и стандартизации питания.

Таким образом, можно думать, что недостаток нормальной микрофлоры может являться одной из причин, предрасполагающих к развитию СРК. Логично полагать, что дефицит нормальной флоры с высвобождением экологических ниш вряд ли будет существовать долго — это место могут занять представители условно-патогенной

микрофлоры. На вопрос, как они будут влиять на появление симптомов СРК, закономерно предположить, что избыточный бактериальный рост скорее будет предрасполагать к появлению или усугублению симптомов СРК.

Действительно, одна из наиболее исследуемых вероятных причин СРК — это острый гастроэнтерит, экспериментальная модель которого тоже воспроизведена на животных. Многочисленные исследования последних лет у человека показали, что кишечные патогены играют важную роль в развитии СРК. Так, у 57% больных (т. е. более чем у половины), перенесших острый гастроэнтерит различной этиологии, в течение последующих 6 лет после реконвалесценции возникает нарушение функции кишечника [38]. Хотя механизм постинфекционного СРК остается неясным, учеными выявлены два наиболее значимых фактора: тяжесть и/или продолжительность предшествующего гастроэнтерита и женский пол пациента [20, 34]. Что касается первого фактора, то с большой долей вероятности здесь можно предполагать наличие прямой корреляции. В отношении половой принадлежности остается доверять статистическим данным, которые схожи с частотой встречаемости самого функционального нарушения. Признаки воспалительной реакции в кишке подтверждаются у таких пациентов и при биопсии — умеренная лимфоцитарная инфильтрация и увеличение энтероэндокринных клеток в слизистой оболочке. Особенно наглядно это явление отмечено у пациентов спустя 12 мес после инфицирования *Campylobacter jejuni* [50]. Практически такая же степень слабо выраженной воспалительной инфильтрации слизистой толстой кишки показана и у пациентов с СРК без признаков инфицирования [18]. В другом исследовании после перенесенного шигеллеза у пациентов с ПИ-СРК в биоптатах из подвздошной кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки достоверно чаще регистрировался повышенный уровень экспрессии мРНК интерлейкина-1 бета [54], что коррелировало с выраженностью воспалительной инфильтрации.

В отсутствии полного понимания того, каким образом воспалительный процесс провоцирует или приводит к хроническому нарушению функции кишки, основываясь на первых экспериментальных работах [29, 43], возникла новая гипотеза о вовлечении в субклинический хронический воспалительный процесс энтеральной нервной системы [52]. В оригинальном исследовании больные с СРК с преобладанием диареи и тяжелой рефрактерной симптоматики были подвергнуты биопсии из тонкой кишки, по результатам которой выявлена чрезмерная инфильтрация нервных сплетений мышечной оболочки лимфоцитами [52]. Из-за небольшой выборки пациентов предположение о подобном механизме развития висцеральной гиперчувствительности претенциозно, но, наш

взгляд, имеет право на существование. Таким образом, можно сделать вывод, что наличие патогенной или условно-патогенной флоры с развитием последующего воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (острого гастроэнтерита) у восприимчивого субъекта (вероятно, генетически предрасположенного) посредством активации местной иммунной защиты и развития кишечного дисбиоза способно увеличивать риск развития СРК.

Еще одним возможным вариантом объяснения висцеральной гиперчувствительности как ключевого звена патогенеза СРК является выявление у таких больных измененных тучных клеток, воздействующих на нервные волокна тонкой кишки с индукцией гиперчувствительности. Впервые об изменении количества тучных клеток в сторону увеличения при СРК сообщили А.Р. Weston и соавт. [55]. Это направление целой серии исследований продолжили G. Barbara и соавт. [11]. Центральным стало исследование, включавшее 44 пациента с СРК, которым была выполнена колоноскопия с биопсией слизистой оболочки тонкой кишки. Оказалось, что у лиц с наиболее выраженным болевым абдоминальным синдромом в более глубоких слоях слизистой наблюдалась миграция тучных клеток к нервным волокнам кишки. В следующей экспериментальной работе G. Barbara и соавт. зафиксировали увеличение афферентной нервной активности в слизистой толстой кишки у крыс [12].

Стрессорное воздействие, значимые относительно недавние травмирующие события жизни, персональные невротические черты личности также, по мнению некоторых авторов, могут быть предикторами СРК и ПИ-СРК в частности [20].

Интересно, что паразитарная модель с использованием *Trichinella spiralis* продемонстрировала значительное снижение моторики пищеварительного тракта (всех отделов) и увеличение висцеральной чувствительности по отношению к вздутию [57], что так характерно проявляется клинически. Однако в этом исследовании описание фекальной флоры не было представлено, что не дает нам полноты картины.

СИБР и СРК

Клиническая картина синдрома избыточно бактериального роста неспецифична, нередко маскируется под соматические заболевания и во многом напоминает СРК с диареей. Метеоризм, абдоминальный дискомфорт и боли, расстройства стула в сторону послабления — вот небольшое из того, что роднит эти два состояния, и то, о чем весьма часто сообщают сами пациенты.

Нарушение моторной функции кишечника у больных с СРК может служить фоном или фактором риска развития/прогрессирования СИБР.

Ассоциация СИБР и СРК способствует формированию синдрома мальабсорбции за счет сочетания двух важнейших факторов: ускоренный пассаж (уменьшение времени контакта химуса с эпителиоцитами тонкой кишки) и избыточная активность бактерий в тонкой кишке с инактивацией панкреатических ферментов (вторичная панкреатическая недостаточность).

Если учесть, что в ряде случаев СИБР протекает вообще бессимптомно [3, 4, 13], а бактерии довольно значительно влияют на ферментативные, метаболические процессы и сорбцию, то рано или поздно могут появиться признаки мальабсорбции и мальдигестии, напоминающие симптоматику СРК, за исключением постоянности связи боли и метеоризма со стулом.

При анализе тонкокишечных аспириатов у пациентов с СРК выявлялось достоверно большее микробное число, чем у здоровых лиц, но меньшее, чем у больных язвенным колитом (1,47; 1,3 и 4,88 lg КОЕ / мл соответственно) [2]. Несмотря на умеренные, но достоверные отличия частоты регистрации СИБР у больных с СРК, демонстрируемые в данном исследовании, также можно предполагать наличие неслучайной взаимосвязи этих синдромов.

Ввиду высокой степени инвазивности интестиноскопии для верификации СИБР принято использовать несложные *дыхательные тесты* (ДТ) на основе, например, лактулозы. Уже в 2000 г. в доступной печати стали появляться работы, в которых описывалось, что пациенты с СРК имеют положительные результаты ДТ, причем такие результаты могут быть связаны именно с наличием СИБР [36]. В этом, по сути пионерском, исследовании 76% больных с СРК имели положительный результат ДТ, что оказалось существенно больше, чем в контрольной группе здоровых лиц.

После назначения антибиотикотерапии исследователи отметили значимое улучшение ДТ. Первоначально, когда тест-системы еще не были так доступны и относительно широко используются, публикация результатов, их достоверность вызывали большую долю скептицизма. Сейчас, более 10 лет спустя, это уже не вызывает такого резонанса, поскольку накопленный опыт систематизирован в мета-анализы, демонстрирующие патологические результаты ДТ у пациентов с СРК по сравнению с контролем.

В первом из двух проведенных на сегодняшний день мета-анализов [19] было показано, что у больных с СРК, действительно, более часто регистрируются положительные результаты ДТ относительно группы контроля. Аналогичные результаты достигнуты и во втором мета-анализе, опубликованном годом позже, — патологические результаты тестов достоверно чаще встречались у пациентов с СРК: *отношение шансов* (ОШ) 4,46,

95% доверительный интервал (ДИ) 1,69–11,80. При этом учет возраста и пола продемонстрировал еще более значимый результат (ОШ 9,64, 95% ДИ 4,26–21,82) [48].

Таким образом, у больных с СРК имеется повышенный риск наличия СИБР, а данное сочетание не редкость и, по всей видимости, не случайность — синдромы имеют некоторые общие механизмы патогенеза. В то же время, патологические результаты дыхательных тестов при СРК могут быть ложноположительными в связи с выраженными нарушениями моторики кишечника [7]. Поэтому неудивительны данные последней работы в этой области, показавшей при использовании комбинации ДТ с лактулозой и при пероральной скintiграфии с пробным завтраком, меченным ^{99}Tc , высокую частоту ложноположительных в плане наличия СИБР результатов ДТ с лактулозой (35% за 90 мин и 63% за 180 мин) [58]. Существуют и другие крупные исследования, в которых не установлена надежная ассоциация между СИБР и СРК [16].

Другой путь валидации концепции о взаимосвязи СИБР и СРК базируется в основном на данных исследований, демонстрирующих положительный эффект антибактериальной терапии. Наиболее характерным отличием применения антибиотиков при положительных результатах ДТ (т. е. предположительно при СИБР) является улучшение клинической картины и субъективного восприятия самих пациентов. В одном из крупных опубликованных исследований с анализом микрофлоры тонкой кишки, проведенном посредством тонкокишечной биопсии, при СРК, установленном по клиническим данным, было получено достаточно большое количество колиформных бактерий [40]. В другом контролируемом исследовании, включавшем больных с СРК с симптомом вздутия [37], было показано улучшение параметров ДТ на 75% от первоначальных и значимое улучшение симптоматики после антибиотикотерапии. И хотя использование подхода к лечению с помощью антибактериальных средств остается дискуссионным, положительный эффект от их применения в 5 рандомизированных исследованиях [30, 37, 39, 46, 56] поддерживает концепцию о роли измененной микрофлоры в патогенезе СРК. Два из указанных выше исследований вошли в мета-анализ, демонстрирующий статистически достоверный положительный клинический ответ при СРК после назначения антибактериальной терапии (ОШ 2,06; 95% ДИ 1,3–3,27; $p=0,002$) [41].

Для более наглядного примера приведем результаты одного из первых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований с участием 55 пациентов с симптомами СРК [37]: после использования неомицина в течение 7 дней более $\frac{1}{3}$ из них отметили значи-

тельное улучшение самочувствия (против 13,9% в группе плацебо), а показатели ДТ нормализовались у 75% пролеченных. Также показательны две последние фазы трехступенчатого исследования TARGET 1 и TARGET 2, где был использован рифаксимин [39]: после курса специфической терапии пациенты с СРК отмечали улучшение стула, положительное влияние на абдоминальную боль, вздутие и общее облегчение самочувствия.

Если мы предполагаем значимую роль нарушения кишечной микробиоты в патогенезе СРК, то весьма логичен потенциальный лечебный эффект и пробиотических средств. Однако среди всех проанализированных нами к настоящему времени исследований только одно заслуживает должного внимания — мультицентровое исследование, включавшее 362 женщин, получавших *Bifidobacterium infants* в различных дозах в течение 4 последовательных недель. По результатам этого исследования только средние дозы привели к статистически значимому улучшению общего состояния и умеренному улучшению в плане абдоминальной боли, вздутия и т. д. [56]. Большинство данных о влиянии пробиотиков на течение СРК говорит о более чем скромных результатах их положительного воздействия.

В контексте взаимосвязи СРК и СИБР можно рассмотреть результаты длительного применения диосмектита [15], сорбирующие эффекты которого, как предполагается, способны уменьшать выраженность СИБР [3]. Единственное на сегодняшний день двойное слепое плацебоконтролируемое исследование длительностью 8 нед включало 104 пациента с диарейным вариантом СРК, соответствовавших Римским критериям II. В опытную группу вошли 52 больных, получавших по 3 пакетика диосмектита (Смекта®) в сутки. К моменту завершения лечения у обследуемых отмечено достоверное уменьшение абдоминальной боли по сравнению с плацебо ($p=0,0167$). Субъективная оценка пациентами с использованием визуальной аналоговой шкалы продемонстрировала достоверное уменьшение боли и дискомфорта в контрольные точки на 28-й и 56-й дни лечения соответственно (в обоих случаях $p<0,05$). Что особенно важно, препарат уменьшал выраженность метеоризма ($p<0,01$) [15], одного из наиболее ярких маркеров СИБР. К значимым результатам следует отнести и его высокую безопасность, отмеченную в названном выше исследовании, показавшем сопоставимость нежелательных явлений с плацебо [15].

Причины эффективности и безопасности Смекты® понятны: препарат не всасывается в кишечнике, способен связывать воду в количестве, в 8 раз превышающем его собственный вес, уменьшая тем самым содержание свободной воды в испражнениях. Смекта® также сорбирует токсины и бактерии, предупреждая их сцепление

Возможные сочетания СИБР и СРК и их клиническая характеристика

Признаки	Клиническая форма
<p>Метеоризм после еды через 1–2 ч, ночью</p> <p>Умеренно выраженные боли, чаще дискомфорт в околопупочной области</p> <p>Нет связи боли со стулом, флатуленцией</p> <p>Вариабельные сроки от момента манифестации</p> <p>Отрицательные серологические тесты на целиакию (отсутствие антител к глиадину, эндомизию и тканевой трансглутаминазе классов IgA и IgG)</p> <p>Отсутствие эффекта от монотерапии спазмолитиками</p> <p>Стойкий эффект от курса антибактериальной терапии или длительного применения препаратов энтеросорбирующего действия</p>	Изолированный СИБР в тонкой кишке
<p>Метеоризм через 1–2 ч после еды, ночью</p> <p>Стеаторея, диарея, но нет связи уменьшения или купирования боли после дефекации, флатуленции</p> <p>Умеренно выраженные боли или дискомфорт преимущественно в околопупочной области без связи со стулом</p> <p>Вариабельные сроки от момента манифестации</p> <p>Отрицательные серологические тесты на целиакию (отсутствие антител к глиадину, эндомизию и тканевой трансглутаминазе классов IgA и IgG)</p> <p>Отсутствие данных за паразитарную инвазию, включая микроскопические и серологические тесты на амебиаз и лямблиоз</p> <p>Отсутствие эффекта от монотерапии спазмолитиками</p> <p>Временный и частичный эффект от монотерапии панкреатическими ферментами</p> <p>Стойкий эффект от курса антибактериальной терапии или длительного применения препаратов энтеросорбирующего действия</p>	Изолированный СИБР в тонкой кишке + вторичная панкреатическая недостаточность
<p>Метеоризм в любое дневное время, особенно утром и после еды через 1–2 ч; ночью, как правило, не беспокоит</p> <p>Диарея или чередование с запором с обязательной, но непостоянной связью со стулом, (облегчение или купирование боли после дефекации, флатуленции)</p> <p>Средней интенсивности боли или дискомфорт в животе преимущественно спастического типа, не локализованы, часто в подвздошных областях, «опоясывающие», как правило, уменьшаются или проходят после дефекации, являются наиболее тревожащим пациента симптомом</p> <p>Не менее 6 мес от момента манифестации отсутствие «красных флагов», нет признаков прогрессирующего течения</p> <p>Часто так называемый СРК-подобный фенотип пациента (тревожность, ипохондрия, фобии)</p> <p>Отрицательные серологические тесты на целиакию (отсутствие антител к глиадину, эндомизию и тканевой трансглутаминазе классов IgA и IgG)</p> <p>Отсутствие данных за паразитарную инвазию, включая микроскопические и серологические тесты на амебиаз и лямблиоз</p> <p>Временный и частичный эффект от курса антибактериальной терапии или длительного применения препаратов энтеросорбирующего действия</p> <p>Частичный ответ на применение спазмолитиков</p> <p>Временный и слабый эффект от монотерапии панкреатическими ферментами</p>	СРК и СИБР
<p>Соответствие Римским критериям III</p> <p>Часто так называемый СРК-подобный фенотип пациента (тревожность, ипохондрия, фобии)</p> <p>Отсутствие эффекта от применения антибактериальных препаратов, панкреатических ферментов</p> <p>Частичный положительный ответ на монотерапию спазмолитиками, препаратами с энтеросорбирующим действием (пищевые волокна, диосмектит)</p> <p>Хороший ответ на комбинированную терапию спазмолитиками, препаратами с энтеросорбирующим действием (пищевые волокна, диосмектит) и/или трициклическими антидепрессантами</p>	СРК с преобладанием диареи без СИБР

с кишечной мембраной. В отличие от антидиарейных агентов, оказывающих влияние на моторику, он не угнетает указанную функцию, укорачивая время пребывания в кишечнике инфекционного агента. Препарат обладает цитопротективными свойствами, способствуя восстановлению слизистого барьера кишечника, причем данный факт доказан только для Смекты. В связи с многокомпонентным действием диосмектит используется сегодня в широкой клинической практике для лечения острой и хронической диареи как у детей, так и у взрослых [5].

Заключение

Резюмируя вышесказанное, можно по-разному оценивать степень участия СИБР в патогенезе СРК, но, на наш взгляд, очевидно, что связь между этими синдромами все же есть. Вероятнее всего, СИБР является самостоятельной единицей, часто сопутствующей СРК по причине некоторой общности патогенеза, однозначно усугубляющей течение этого заболевания. Возможные пути взаимодействия измененной (нарушенной) микрофлоры и функции кишечника, по нашему мнению, можно сформулировать следующим образом:

— кишечная микрофлора может взаимодействовать со слизистой кишечника через врожденные и адаптивные механизмы;

— сама измененная флора может приводить к повреждению кишечного эпителиального барьера, а следовательно, повышать его проницаемость для различных веществ;

— контакт с патогенной или условно-патогенной микрофлорой, ее персистенция могут приводить к развитию субклинического воспаления в слизистой оболочке кишечника с инициацией нейрогенной боли;

— возможно увеличение ферментации панкреатических ферментов и компонентов пищи тонкокишечной микрофлорой с последующей интестинальной продукцией газа;

— отмечается нарушение всасывания желчных кислот под воздействием экспансии кишечной флоры в тонкой кишке.

Каким образом можно интерпретировать изложенные факты для облегчения работы врача общей практики? Ответа в проанализированных нами исследованиях мы не нашли. Однако большое количество доказательных данных в совокупности с нашим клиническим опытом позволяют эмпирически выделить некоторые клинические особенности сочетаний СРК и СИБР (см. таблицу). Мы надеемся, что высказанные предположения в скором времени найдут подтверждение в высококачественных исследованиях, а пока будут полезны в качестве гипотезы для практикующих гастроэнтерологов.

Список литературы

1. *Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В.* Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы: Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 304 с.
1. *Bondarenko V.M., Matsulevich T.V.* Dysbiosis of intestine as clinical and laboratory syndrome: state-of-the-art: Manual for physicians. — М.: GEOTAR-Media, 2007. — 304 p.
2. *Денисов Н.Л., Светов К.В.* Синдром избыточного бактериального роста у больных с синдромом раздраженного кишечника и язвенным колитом // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2011. — № 3. — С. 22–26.
2. *Denisov N.L., Svetov K.V.* Bacterial overgrowth syndrome in patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. — 2011. — N 3. — P. 22–26.
3. *Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* Синдром избыточного бактериального роста // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2010. — Т. 20, № 5. — С. 63–68.
3. *Kucheryavy Yu.A., Oganesyant T.S.* Bacterial overgrowth syndrome // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2010. — Vol. 20, N 5. — P. 63–68.
4. *Маев И.В., Ивашкина Н.Ю., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке // Экспер. клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 3. — С. 125–129.
4. *Mayev I.V., Ivashkina N.Yu., Kucheryavy Yu.A., Oganesyant T.S.* Diagnostics and treatment of bacterial overgrowth syndrome in the small intestine // Ekspert. klin. gastroenterol. — 2011. — #3. — P. 125–129.
5. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Ивашкина Н.Ю., Данилевская Н.Н.* Эффективность смекты при острой диарее у взрослых // Врач. — 2012. — № 1. — С. 42–45.
5. *Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Ivashkina N.Yu., Danilevskaya N.N.* Efficacy of smecta at acute diarrhea in adults // Vrach. — 2012. — N 1. — P. 42–45.
6. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В.* Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника: Метод. рек. для врачей. — М., 2013. — 80 с.
6. *Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Cheryomushkin S.V.* Evolution of irritable bowel syndrome concept: Guidelines for doctors. — М., 2013. — 80 p.
7. *Маевская Е.А., Черёмушкин С.В., Кривобородова Н.А., Кучерявый Ю.А.* Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: от последних научных данных к рутинной практике // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2013. — № 5. — С. 30–41.
7. *Mayevskaya Ye.A., Cheryomushkin S.V., Krivoborodova N.A., Kucheryavy Yu.A.* Bacterial overgrowth syndrome in the small intestine: from recent scientific data to routine practice // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. — 2013. — N 5. — P. 30–41.
8. *Полужетова Е.А., Кучумова С.Ю., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т.* Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2013. — Т. 23, № 1. — С. 57–65.
8. *Poluektova E.A., Kuchumova S.Yu., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T.* Treatment of irritable bowel syndrome from standpoints of modern concept of disease pathogenesis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2013. — Vol. 23, N 1. — P. 57–65.
9. *Черёмушкин С.В.* Эффективность использования пробиотиков при синдроме раздраженного кишечника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 20 с.

9. *Cheryomushkin S.V.* Efficacy of probiotics at irritable bowel syndrome: Author's abstract. MD degree thesis. – M., 2000. – 20 p.
10. *Abrams G.D., Bishop J.E.* Effect of the normal microbial flora on gastrointestinal motility // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1967. – Vol. 126 (1). – P. 301–304.
11. *Barbara G., Stanghellini V., de Giorgio R.* et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126 (3). – P. 693–702.
12. *Barbara G., Wang B., Stanghellini V.* et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132 (1). – P. 26–37.
13. *Bures J., Cyrany J., Kohoutova D.* et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 2978–2990.
14. *Caenepeel P., Janssens J., Vantrappen G.* et al. Interdigestive myoelectric complex in germ-free rats // *Dig. Dis. Sci.* – 1989. – Vol. 34 (8). – P. 1180–1184.
15. *Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C.* Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 2266–2272.
16. *Choung R.S., Ruff K.C., Malhotra A.* et al. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 33 (9). – P. 1059–1067.
17. *Drossman D.A.* The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130 (5). – P. 1377–1390.
18. *Dunlop S.P., Jenkins D., Spiller R.C.* Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98 (7). – P. 1578–1583.
19. *Ford A.C., Spiegel B.M., Talley N.J., Moayyedi P.* Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 1279–1286.
20. *Gwee K.A., Leong Y.L., Graham C.* et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction // *Gut.* – 1999. – Vol. 44 (3). – P. 400–406.
21. *Hooper L.V., Gordon J.* Commensal host-bacterial relationships in the gut // *Science.* – 2001. – Vol. 292 (5519). – P. 1115–1118.
22. *Husebye E., Hellstrom P.M., Midtvedt I.* Intestinal microflora stimulates myoelectric activity of rat small intestine by promoting cyclic initiation and aboral propagation of migrating myoelectric complex // *Dig. Dis. Sci.* – 1994. – Vol. 39 (5). – P. 946–956.
23. *Husebye E., Hellstrom P.M., Sundler F.* et al. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 280 (3). – P. 368–380.
24. *Iwai H., Ishihara Y., Yamanaka J.* et al. Effects of bacterial flora on cecal size and transit rate of intestinal contents in mice // *Jpn. J. Exp. Med.* – 1973. – Vol. 43(4). – P. 297–305.
25. *Justensen T., Haagen Nielsen O., Jacobson E.* The normal cultivable microflora in upper jejunal fluid in healthy adults // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1984. – Vol. 19. – P. 279–282.
26. *Kassinen A., Krogius-Kurikka L., Makivuokko H.* et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133 (1). – P. 24–33.
27. *Kerckhoffs A.P., Samsom M., van der Res M.E.* et al. Lower Bifidobactera counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15 (23). – P. 2887–2892.
28. *Lackner J.M., Gudleski G.D., Zack M.M.* et al. Measuring health-related quality of life in patients with irritable bowel: can less be more? // *Psychosom. Med.* – 2006. – Vol. 68 (2). – P. 312–320.
29. *Laird J.M., Olivar T., Lopez-Garcia J.A.* et al. Responses of rat spinal neurons to distension of inflamed colon: role of tachykinin NK2 receptors // *Neuropharmacology.* – 2001. – Vol. 40 (5). – P. 696–701.
30. *Lembo A., Zakko S.F., Ferreira N.L.* et al. T1390 Rifaximin for the treatment of diarrhea-associated irritable bowel syndrome: short term treatment leading to long term sustained response // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134 (4, suppl. 1). – P. 545.
31. *Lovell R.M., Ford A.C.* Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107 (7). – P. 991–1000.
32. *Malinen E., Renttila R., Kajander K.* et al. Analysis of the rectal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100 (2). – P. 373–382.
33. *Mann N.S., Limoges-Gonzales M.* The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome // *Hepatogastroenterology.* – 2009. – Vol. 56. – P. 718–721.
34. *Neal K.R., Hebden J., Spiller R.* Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients // *BMJ.* – 1997. – Vol. 314 (7083). – P. 779–782.
35. *Neal K.R., Barker L., Spiller R.C.* Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study // *Gut.* – 2002. – Vol. 51 (3). – P. 410–413.
36. *Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C.* Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95 (12). – P. 3503–3506.
37. *Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C.* Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98 (2). – P. 412–419.
38. *Pimentel M., Chang C.* Inflammation and Microflora // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2011. – Vol. 40 (1). – P. 69–85.
39. *Pimentel M., Lembo A., Chey W.D.* et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 22–32.
40. *Posserud I., Stotzer P.O., Bjornsson E.S.* et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome // *Gut.* – 2007. – Vol. 56 (6). – P. 802–808.
41. *Rezaie A., Nikfar S., Abdollahi M.* The place of antibiotics in management of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Med. Sci.* – 2010. – Vol. 6 (1). – P. 49–55.
42. *Rousseaux C., Thuru X., Gelot A.* et al. Lactobacillus actdophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13 (1). – P. 35–37.
43. *Sanovic S., Lamb D.P., Blennerhassett M.G.* Damage to the enteric nervous system in experimental colitis // *Am. J. Pathol.* – 1999. – Vol. 155 (4). – P. 1051–1057.
44. *Scarpellini E., Giorgio V., Gabrielli M.* et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study // *J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 155. – P. 416–420.
45. *Shah E.D., Basseri R.J., Chong K., Pimentel M.* Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – Vol. 55 (9). – P. 2441–2449.
46. *Sharara A., Aoun E., Abdul-Baki H.* et al. A randomized double-blind placebo controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. – Vol. 101 (2). – P. 326–333.

47. *Si J.M., Yu Y.C., Fan Y.J.* et al. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10 (12). – P. 1802–1805.
48. *Simon G.L., Gorbach S.L.* The human intestinal microflora // *Dig. Dis. Sci.* – 1986. – Vol. 31. – P. 147–162.
49. *Sperber A.D., Drossman D.A., Quigley E.M.* The global perspective on irritable bowel syndrome: a Rome Foundation-World Gastroenterology Organisation symposium // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107 (11). – P. 1602–1609.
50. *Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P.* et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T-lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome // *Gut.* – 2000. – Vol. 47 (6). – P. 804–811.
51. *Tana C., Umesaki Y., Imaoka A.* et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2009. – Vol. 22 (5). – P. 512–519.
52. *Törnblom H., Lindberg G., Nyberg B.* et al. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 123 (6). – P. 1972–1999.
53. *Toskes P.* Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract // *Adv. Int. Med.* – 1993. – Vol. 38. – P. 387–407.
54. *Wang L.H., Fang X.C., Pan G.Z.* Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis // *Gut.* – 2004. – Vol. 53 (8). – P. 1096–1101.
55. *Weston A.P., Biddle W.L., Bhatia P.S., Miner P.B.Jr.* Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome // *Dig. Dis. Sci.* – 1993. – Vol. 38 (9). – P. 1590–1595.
56. *Whorwell P.J., Altringer L., Morel J.* et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101 (7). – P. 1581–1590.
57. *Yang X., Sheng L., Guan Y.* et al. Synaptic plasticity: the new explanation of visceral hypersensitivity in rats with *Trichinella spiralis* infection? // *Dig. Dis. Sci.* – 2009. – Vol. 54 (5). – P. 937–946.
58. *Yu D., Cheeseman F., Vanner S.* et al. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS // *Gut.* – 2011. – Vol. 60 (3). – P. 334–340.