



С. М. Ткач¹, Н. В. Харченко², А. Е. Дорофеев²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, Київ

Ерадикація надмірного бактеріального росту як метод лікування функціональної диспепсії

Функціональна диспепсія (ФД) є одним з найпоширеніших функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту, що трапляється в середньому у 10% дорослої популяції. Останнім часом у патофізіології ФД велику увагу приділяють інфекційному чиннику. Окрім інфекції *H. pylori* та перенесених гострих гастроінтестинальних інфекцій, розглядають синдром надмірного бактеріального росту (СНБР), при якому кількість бактерій у тонкій кишці значно збільшується.

Мета — уточнити частоту синдрому надмірного бактеріального росту у хворих із різними субтипами функціональної диспепсії та визначити клінічну та мікробіологічну ефективність рифаксиміну- α («Альфа Нормікс®») при цій патології.

Матеріали та методи. Для уточнення частоти СНБР у трьох гастроентерологічних центрах обстежено 118 пацієнтів з ФД (45 чоловіків, 73 жінки віком від 22 до 45 років (середній вік — (35 ± 10) років). Також обстежено 30 клінічно здорових осіб (середній вік — (33 ± 12) років), які утворили контрольну групу. Діагноз ФД та визначення її субтипу проводили згідно з Римськими критеріями IV. Усім хворим проводили верхню ендоскопію з біопсією та тестуванням на *H. pylori*. Не виявлено жодних структурних відхилень. Для діагностики СНБР усім хворим виконували H_2 -дихальний тест з лактулозою (H_2 -ЛДТ). Залежно від субтипу ФД пацієнти отримували базисну терапію або інгібітором протонної помпи (омепразол у дозі 20 мг 1 раз на добу) при ФД з епігастральним больовим синдромом (ЕБС) (група 1, $n=37$), або прокінетиком (ітоприд у дозі 50 мг тричі на добу) при ФД з постпрандіальним дистрес-синдромом (ПДС) (група 2, $n=36$) протягом 2 тиж. Пацієнтам із позитивним результатом H_2 -ЛДТ, що передбачало наявність СНБР, призначали монотерапію рифаксиміном- α у дозі 1200 мг/добу протягом 10 днів (група 3, $n=45$). Ефективність лікування оцінювали через 2 та 4 тиж за динамікою показників шкали SAGIS (Structured Assessment of Gastrointestinal Symptom).

Результати. За позитивного результату H_2 -ЛДТ наявність СНБР зафіксовано у 45 зі 118 хворих на ФД (38,1%) та 2 (6,6%) суб'єктів із контрольної групи. Позитивний результат H_2 -ЛДТ статистично значущо частіше фіксували у хворих на ФД-ПДС (45,4%) порівняно із пацієнтами із ФД-ЕБС (28,8%, $p < 0,01$) та всіма хворими на ФД (38,1%). Також СНБР статистично значущо частіше виявляли у хворих із постінфекційною ФД (50%, $p < 0,01$). Застосування рифаксиміну у дозі 1200 мг/добу протягом 10 днів супроводжувалося клінічним поліпшенням у 28 з 45 хворих (62,2%) через 4 тиж лікування. Клінічна ефективність рифаксиміну у хворих на ФД за показниками шкали SAGIS статистично значущо не відрізнялася від ефективності інгібітора протонної помпи та прокінетика, які застосовували при ФД-ЕБС та ФД-ПДС відповідно. Через 4 тиж у 36 із 45 хворих результат повторного H_2 -ЛДТ був негативним, що опосередковано свідчило про ерадикацію надмірного бактеріального росту та високу антибактеріальну ефективність рифаксиміну. Лікування рифаксиміном було безпечним, а незначні побічні ефекти спостерігали лише у 3 (6,6%) хворих.

Висновки. СНБР часто асоціюється із ФД та спостерігається частіше, ніж у кожного третього хворого. У пацієнтів із ФД-ПДС СНБР виявляють статистично значущо частіше, ніж у хворих на ФД-ЕБС, що свідчить про важливу роль уповільнення випорожнення шлунка у розвитку СНБР. Також СНБР статистично значущо частіше діагностують у хворих із постінфекційною ФД, які протягом останнього року перенесли гострий гастроентерит. Це свідчить про важливу роль кишкового мікробіому в підтриманні стабільності структурно-функціонального стану шлунково-кишкового тракту. Отримані дані дають підставу розглядати СНБР як можливий патогенетичний чинник ФД принаймні у частини хворих, що потребує своєчасної діагностики та корекції, зокрема застосування рифаксиміну- α .

Ключові слова: функціональна диспепсія, синдром надмірного бактеріального росту, рифаксимін.

Згідно із сучасними уявленнями, диспепсія — це будь-який серединний епігастральний біль/печіння/дискомфорт, почуття переповнення після їди, раннього насичення, відригування, печія, нудота/блювота, здуття в епігастрії, що вказують на зацікавленість верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і тривають не менше 4 тиж. Диспепсію слід трактувати подвійно — як синдром (вторинна диспепсія) та як самостійну нозологічну форму (функціональна диспепсія (ФД)). Диспепсія — один з найчастіших симптомокомплексів, що трапляються в практиці внутрішньої медицини. Це глобальна проблема, проте її поширеність суттєво відрізняється залежно від географічного регіону. Систематичні огляди свідчать, що симптоми диспепсії у світі мають близько 20 % населення. У різних країнах вони є причиною 4–10 % звернень по медичну допомогу. Загалом захворюваність на диспепсію є вищою у західних популяціях порівняно зі східними [17, 18]. Достовірних епідеміологічних даних щодо поширення диспепсії в Україні немає.

У 60–70 % пацієнтів з диспепсією будь-яких структурних змін гастродуоденальної зони під час езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС) не виявляють і їх вважають хворими на ФД, що є самостійною нозологічною формою та діагностується у пацієнтів з наявністю одного або більше з таких симптомів, як відчуття переповнення після прийому їжі, швидка насичуваність, епігастральний біль або епігастральне печіння, які не можна пояснити за допомогою стандартних клінічних обстежень (ЕГДС, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) та лабораторних аналізів. Згідно з Римськими критеріями IV виділяють два основних субтипи ФД — епігастральний больовий синдром (ФД-ЕБС) і постпрандіальний дистрес-синдром (ФД-ПДС) [31]. ФД трапляється у 7–12 % населення розвинених країн, причому значно частіше хворіють особи молодого та середнього віку [18].

Етіологія ФД точно не відома. Як імовірні чинники ризику ФД розглядають перенесені гострі гастроінтестинальні інфекції (так звана постінфекційна ФД), інфекцію *H. pylori*, алергію, генетичну схильність (поліморфізм гена *GNB3*), як патолофізіологічні чинники ФД — дисмоторні розлади (сповільнення спорожнення та порушення акомодатії шлунка), вісцеральну гіперчутливість на розтягнення шлунка або дванадцятипалої кишки, гіперчутливість останньої до кислоти і ліпідів, низькоінтенсивне запалення, імунну активацію слизової оболонки, дуоденальну еозинофілію, психосоціальні розлади [10, 20].

Останнім часом у патофізіології ФД велику увагу приділяють інфекційному чиннику. Окрім інфекції *H. pylori* та перенесених гострих гастроінтестинальних інфекцій, розглядають синдром надмірного бактеріального росту (СНБР) у тонкій кишці, відомий протягом багатьох десятиліть. Хоча визначення СНБР досі є предметом дискусій, принциповим є те, що в нормі в тонкій кишці мікробна колонізація має бути значно меншою, ніж у товстій кишці. При СНБР кількість бактерій у тонкій кишці значно збільшується ($> 10^3$ колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл кишкового вмісту) за рахунок умовно-патогенної мікрофлори, що надходить з верхніх відділів ШКТ або ретроградної транслокації умовно-патогенної мікробіоти товстої кишки [24]. У типових випадках СНБР формується за рахунок збільшення кількості переважно грамнегативних аеробних і анаеробних бактерій, які ферментують вуглеводи, що надходять з їжею, продукують кишкові гази та спричиняють здуття живота [16]. Золотим стандартом діагностики СНБР є культуральне дослідження тонкокишкового аспірату, яке на практиці через трудомісткість і результати, що погано відтворюються, в практичній медицині не використовують. Більш доступними, безпечними, недорогими та неінвазивними методами непрямой діагностики СНБР є водневі дихальні тести (ВДТ), такі як H_2 -глюкозний або лактулозний [4, 14]. Основною стратегією лікування СНБР є його усунення за допомогою антибактеріальних препаратів.

СНБР має важливе клінічне значення, оскільки спричиняє тісно взаємопов'язані місцеві та системні патологічні процеси. Кількість досліджень клінічної ролі СНБР останніми роками значно збільшилася [16]. З'явилося багато наукових статей про зв'язок СНБР із функціональною гастроінтестинальною патологією, запальними захворюваннями кишечника, склеродермією, розсіяним склерозом, порушеннями моторики, цирозом, неалкогольною жировою хворобою печінки, постгастректомічним синдромом та іншими захворюваннями і станами [1, 4, 14, 15, 19, 28, 34]. Хоча нерідко СНБР може перебігати латентно, частіше відзначають метеоризм, який може спричинити дистензійний больовий синдром (ниючий біль у животі, що зменшується після відходження газів або дефекації).

Більшість наукових досліджень присвячена вивченню частоти СНБР та встановленню його можливої патогенетичної ролі при синдромі подразненої кишки (СПК) та ФД, що є найпоширенішими функціональними шлунково-кишковими розладами (у середньому у 10–20 %

популяції) [3, 29, 33]. Цікаво, що обидва розлади мають схожі патофізіологічні механізми (зміна шлунково-кишкової рухливості та сенсорної функції, підвищена кишкова парацелюлярна проникність, запалення слизової оболонки низького рівня, кишковий дисбіоз і дисфункція осі «мозок — кишечник» із супутніми психопатологічними відхиленнями) [10].

Установлено, що СНБР асоціюється як із СПК, так і з ФД, хоча зареєстровано значні відмінності за поширеністю СНБР у таких пацієнтів. Більшість досліджень щодо СНБР виконано у хворих на СПК (понад 20), при цьому повідомляли про частоту СНБР у хворих від 6 до 84 %, що припускає його можливу патогенетичну роль при СПК [3, 29]. Поширеність СНБР у пацієнтів з ФД вивчено менше [5, 21, 25, 33]. В одному з ранніх досліджень із застосуванням ВДТ з лактулозою у невеликій вибірці пацієнтів з ФД було показано, що частота СНБР перевищувала 50 % [5]. Хоча недавній метааналіз виявив, що поширеність СНБР при ФД була у 2,8 рази вищою, ніж у контрольній групі [9], клінічне значення СНБР у пацієнтів із ФД є недооціненим.

Нами проведене відкрите багатоцентрове дослідження частоти СНБР та його можливої патогенетичної ролі у хворих на ФД.

Мета дослідження — уточнити частоту синдрому надмірного бактеріального росту у хворих із різними субтипами функціональної диспепсії та визначити клінічну та мікробіологічну ефективність рифаксиміну при цій патології.

Матеріали та методи

З метою уточнення частоти СНБР у трьох гастроентерологічних центрах обстежено 118 пацієнтів з ФД (45 чоловіків, 73 жінки віком від 22 до 45 років (середній вік — (35 ± 10) років). Також обстежено 30 клінічно здорових осіб (середній вік — (33 ± 12) років), які утворили контрольну групу. Характеристику обстежених хворих наведено у табл. 1.

Діагноз ФД та визначення її субтипу проводили згідно з Римськими критеріями IV [31]. Усім хворим, окрім клініко-анамнестичного, загальнотерапевтичного та біохімічного обстеження, проводили верхню ендоскопію (ЕГДС) з біопсією і тестуванням на *H. pylori*. Не виявлено жодних структурних відхилень. Для діагностики СНБР усім хворим виконували H_2 -дихальний тест з лактулозою (H_2 -ЛДТ). Лактулоза є синтетичним дисахаридом, що не всмоктується та складається з фруктози і галактози. Лактулоза проходить без змін по тонкій кишці до сліпої кишки, де вона метаболізується бактеріями

ободової кишки до коротколанцюгових жирних кислот і газів (водень та/або метан), які системно поглинаються та зрештою виділяються крізь легені. Їх можна виміряти в повітрі, що видихається. Ці властивості обґрунтовують застосування лактулози в дихальних тестах як непрямого засобу оцінки наявності СНБР та часу ороцекального транзиту. За видихуванням повітрям можна визначити підвищену продукцію водню за наявності СНБР. У таких випадках утворення водню починається раніше і, відповідно, раніше з'являється пік концентрації водню. За даними багатьох дослідників, чутливість H_2 -ЛДТ становить 62,5 %, специфічність — 82,0 % (діагностична точність — 72,0 %) [4, 14].

Зразки повітря, що видихається, збирали перед прийомом 10 г лактулози в 250 мл води та після її прийому з інтервалами 15 хв протягом 2 год. Вимірювання H_2 у повітрі, що видихається, виконували за допомогою газоаналізатора (ЕС60 Gastrolyzer 2, Bedfont Scientific Ltd, Велика Британія). Результати наведено в частинах на мільйон (ppm). Позитивними результатами вважали рівень H_2 у повітрі, що видихається, > 20 ppm за наявності подвійного піку концентрації водню, раніше збільшення (впродовж 90 хв) > 20 ppm або стійке зростання більше ніж на 12 ppm порівняно з вихідним рівнем водню протягом перших 40–60 хв. За 4 тиж до дослідження пацієнти уникали прийому антибактеріальних препаратів та процедур, що потребували очищення кишечника (колоноскопія, пасаж барію по ШКТ), за

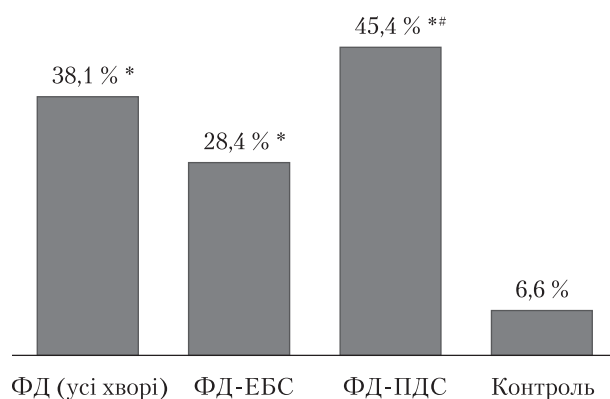
Таблиця 1. Базові показники хворих на функціональну диспепсію (n = 88)

Показник	Кількість
Чоловіки	45 (38,1%)
Жінки	73 (61,9%)
Вік, роки	35 ± 10
Субтип ФД	
ЕБС	52 (44,1%)
ПДС	66 (55,9%)
Наявність <i>H. pylori</i>	56 (47,5%)
Тютюнокуріння	35 (29,7%)
Алкоголь	21 (17,8%)
Перенесений гострий гастроентерит в анамнезі (протягом 1 року до дебюту ФД)	14 (11,9%)
Підвищений психоемоційний стрес	30 (25,4%)
Неправильне харчування (порушення дієти)	35 (29,7%)

тиждень — не приймали проносних. За день до дослідження з раціону харчування вилучали продукти, багаті на клітковину. За 12 год до дослідження пацієнти вживали легку вечерю і наступного дня приходили натще. Під час дослідження заборонялося вживати будь-яку їжу, пити воду, палити, жувати жуйку. Перед дослідженням ротову порожнину обробляли розчином хлоргексидину для запобігання впливу бактерій ротової порожнини на ферментацію глюкози.

Усі пацієнти із негативним результатом H_2 -ЛДТ ($n = 73$) залежно від субтипу ФД отримували базисну терапію інгібітором протонної помпи (омепразол у дозі 20 мг 1 раз на добу) при ФД-ЕБС (група 1, $n = 37$) або прокінетиком (ітоприд у дозі 50 мг тричі на добу) при ФД-ПДС (група 2, $n = 36$) протягом 2 тиж. Пацієнтам із позитивним результатом H_2 -ЛДТ, що передбачало наявність СНБР, призначали монотерапію рифаксиміном- α («Альфа Нормікс®») у дозі 1200 мг/добу протягом 10 днів (група 3, $n = 45$). Ефективність лікування оцінювали через 2 та 4 тиж за динамікою показників шкали SAGIS (Structured Assessment of Gastrointestinal Symptom), яка оцінює 5 груп гастроінтестинальних симптомів (біль у животі/дискомфорт (7 балів), рефлюксні симптоми/симптоми регургітації (4 бали), нудота/блювання (3 бали), діарея/нетримання (5 балів), утруднене випорожнення і запор (2 бали) [11]. Оцінювали також переносність лікування та частоту побічних явищ.

Для аналізу результатів дослідження використовували методи варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик досліджуваних показників, середніх величин (середньої арифметичної та стандартної похибки середньої



* Статистично значуща різниця щодо контролю ($p < 0,001$).
Статистично значуща різниця щодо хворих на ФД-ЕБС ($p < 0,01$).

Рис. 1. Частота синдрому надмірного бактеріального росту за даними H_2 -ЛДТ

арифметичної) та оцінкою їхньої варіабельності. Для оцінки статистичної значущості різниці між порівнюваними групами застосовували кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона. Статистичну обробку всіх зазначених параметрів проводили за допомогою пакета статистичних програм Statistica 7.0.

Результати та обговорення

За результатами H_2 -ЛДТ наявність СНБР зафіксовано у 45 зі 118 хворих з ФД (38,1%) та 2 (6,6%) суб'єктів із контрольної групи, при цьому середнє значення концентрації H_2 у хворих на ФД було статистично значущо більше, ніж у контрольній групі ($(26,6 \pm 2,9)$ та $(13,5 \pm 1,2)$ ppm, $p < 0,05$) (рис. 1). Дані щодо частоти СНБР залежно від різних чинників ризику ФД наведено в табл. 2.

При аналізі частоти СНБР залежно від субтипу ФД виявилось, що позитивний результат H_2 -ЛДТ статистично значущо частіше фіксували у хворих на ФД-ПДС (30 (45,4%)) порівняно із хворими на ФД-ЕБС (15 (28,8%), $p < 0,01$) та всіма хворими на ФД (118 (38,1%)). Також СНБР статистично значущо частіше реєстрували у хворих із постінфекційною ФД (у 7 із 14 хворих (50%), $p < 0,01$), тобто в тих хворих, які перенесли гострий гастроентерит протягом 1 року до

Таблиця 2. Частота синдрому надмірного бактеріального росту у хворих на функціональну диспепсію залежно від субтипу та чинників ризику

Показник	Хворі на ФД ($n = 118$)	Позитивний результат H_2 -ЛДТ ($n = 45$)
ФД	118 (100,0%)	45 (38,1%)
ФД-ЕБС	52 (44,1%)	15 (28,8%)
ФД-ПДС	66 (55,9%)	30 (45,4%)*
Наявність <i>H. pylori</i>	56 (47,5%)	23 (41,1%)
Тютюнокуріння	35 (29,7%)	13 (37,1%)
Алкоголь	21 (17,8%)	7 (33,3%)
Гострий гастроентерит в анамнезі (протягом 1 року до дебюту ФД)	14 (11,9%)	7 (50,0%)*
Підвищений психоемоційний стрес	30 (25,4%)	10 (33,3%)
Неправильне харчування (порушення дієти)	35 (29,7%)	15 (42,9%)

Примітка. * Різниця є статистично значущою ($p < 0,01$) порівняно із хворими на ФД-ЕБС та усіма хворими на ФД.

Таблиця 3. Клінічний ефект (динаміка кількості балів за шкалою SAGIS) через 2 та 4 тиж лікування

Показник	ФД-ЕБС (n = 37)	ФД-ПДС (n = 36)	ФД + СНБР (n = 45)
Вихідний рівень	36,7 ± 5,1	35,7 ± 5,8	37,8 ± 5,4
Через 2 тижні	18,0 ± 3,8*	22,2 ± 4,1*	21,0 ± 4,6*
Через 4 тижні	17,6 ± 4,1*	20,2 ± 3,8*	20,6 ± 4,8*

Примітка. * Статистично значуща різниця ($p < 0,01$) щодо вихідного рівня.

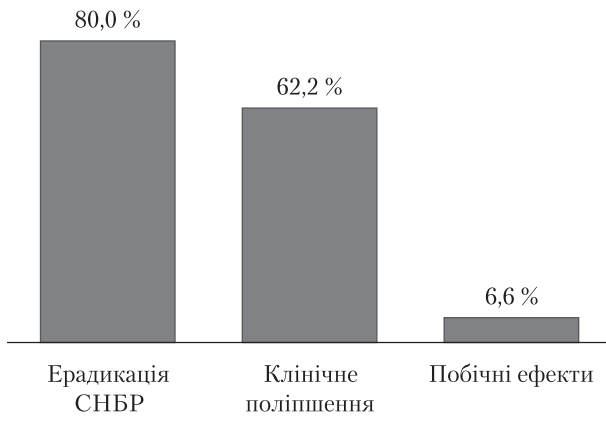


Рис. 2. Результати лікування рифаксиміном хворих на функціональну диспепсію із синдромом надмірного бактеріального росту

дебюту симптомів ФД. Серед 45 хворих на ФД із позитивними результатами H_2 -ЛДТ клінічну симптоматику у вигляді здуття у верхній частині живота, окрім класичних диспепсичних симптомів, відзначено у більшості хворих (30 (66,6 %)). У 4 із 6 осіб з контрольної групи з позитивними результатами H_2 -ЛДТ жодної клінічної симптоматики не спостерігали.

Як зазначено вище, всім хворим із позитивним результатом H_2 -ЛДТ призначали рифаксимін у дозі 1200 мг/добу протягом 2 тиж, а через 4 тиж цим хворим проводили повторний H_2 -ЛДТ (табл. 3, рис. 2).

Застосування рифаксиміну в дозі 1200 мг/добу протягом 10 днів супроводжувалося клінічним поліпшенням у 28 із 45 хворих (62,2 %), про що свідчила статистично значуща позитивна динаміка показників шкали SAGIS через 2 та 4 тиж лікування. Клінічна ефективність рифаксиміну у хворих на ФД за показниками шкали SAGIS статистично значущо не відрізнялася від ефективності інгібітора протонної помпи та прокінетика, які застосовували при ФД-ЕБС та ФД-ПДС відповідно. Через 4 тиж у 36 із 45 хворих результат повторного H_2 -ЛДТ був негативним, що опосередковано свідчило про ерадикацію надмірного бактеріального росту та високу

антибактеріальну ефективність рифаксиміну. Лікування рифаксиміном було безпечним, а незначні побічні ефекти спостерігали лише у 3 (6,6 %) хворих.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що більше ніж у третини хворих на ФД (38,1 %) результати H_2 -ЛДТ були позитивними, що опосередковано вказує на наявність супутнього СНБР. У хворих на ФД-ПДС позитивний результат H_2 -ЛДТ фіксували статистично значущо частіше, ніж у хворих на ФД-ЕБС та всіх хворих на ФД. Більше ніж у половини хворих (66,6 %) з позитивним результатом H_2 -ЛДТ, окрім відповідних диспепсичних симптомів, спостерігали здуття у верхній частині живота, що є характерною клінічною ознакою СНБР.

Частота виявлення СНБР у хворих на ФД збігається із результатами, отриманими іншими дослідниками. Так, за даними останнього метааналізу (7 досліджень за участю 1248 пацієнтів із ФД), узагальнена частота СНБР у пацієнтів з ФД становила 34,73 % (95 % довірчий інтервал 24,807–45,383). При вилученні з метааналізу дослідження, в якому частоту СНБР вивчали у пацієнтів з рефрактерною ФД, узагальнена поширеність становила 38,98 % (95 % довірчий інтервал 28,964–49,490) [9]. В іншій роботі, проведеної в Японії, у 7 % пацієнтів з рефрактерною ФД виявлено СНБР за даними ВДТ із глюкозою, а наступна 7-денна антибактеріальна терапія у цій групі сприяла усуненню не лише надмірного бактеріального росту, а і рефрактерності, асоційованої з регресом симптоматики ФД [30].

Вища частота виявлення СНБР у хворих на ФД-ПДС, вперше встановлена у нашому дослідженні, може бути наслідком того, що при цьому субтипі ФД часто має місце уповільнення випорожнення шлунка або навіть функціональний гастропарез, що у багатьох випадках спричиняє розвиток СНБР. У нашому дослідженні також уперше показано, що СНБР статистично значущо частіше спостерігався у хворих на ФД, які протягом останнього року перенесли гострий гастроентерит. Це узгоджується з даними про

те, що якісні та кількісні зміни кишкового мікробіому (внаслідок антибіотикотерапії, дієтичних чинників та/або перенесеного гострого інфекційного гастроентериту) можуть негативно впливати на структурно-функціональну стабільність щільних контактів ШКТ [26]. Компрометація щільних контактів призводить до підвищеної проникності слизової оболонки кишечника і надходження різних внутрішньопросвітних чинників у власну платівку слизової, сприяючи активацію резидентних імункомпетентних клітин [7]. Останнім часом з'являється дедалі більше даних про збільшення кількості опасистих клітин та еозинофілів у біоптатах слизової оболонки дванадцятипалої кишки, що свідчить про потенційну роль запальних механізмів у патогенезі ФД [6]. Зазначені клітини є ефекторними і у разі активації виробляють велику кількість цитокинів, здатних впливати на чутливість нервових закінчень слизової оболонки, тим самим індукуючи виникнення феномену вісцеральної гіперчутливості та/або моторно-тонічних порушень гастродуоденальної зони, які виявляються розвитком симптоматики ФД [10]. Ці дані опосередковано підтверджуються субоптимальною ефективністю традиційних методів медикаментозного лікування ФД [31]. Не виключено, що СНБР, який персистує, у хворих на ФД може визначати рефрактерність стандартних підходів до фармакотерапії цього функціонального захворювання ШКТ, що показано в дослідженні S. Shimura та співавт. (2016) [30]. Отримані дані демонструють необхідність своєчасної діагностики та корекції СНБР у пацієнтів із ФД.

У нашому дослідженні продемонстровано клінічну ефективність рифаксиміну у хворих на ФД із супутнім СНБР та дуже високу його мікробіологічну ефективність щодо СНБР. Як відомо, рифаксимін- α («Альфа Нормікс®») є селективним кишковим антибіотиком, який не всмоктується, широкого спектра дії щодо грамнегативних та грампозитивних мікроорганізмів, анаеробних і аеробних бактерій, що довів ефективність у великих рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях (особливо у дослідженні TARGET 1, 2, 3) при лікуванні надмірного бактеріального росту, діареї і здуття у хворих на СПК [22, 23]. Препарат має порівнянний з плацебо високий профіль безпеки, зумовлений низькою абсорбцією, і не дає системних побічних ефектів [27]. Рифаксимін діє лише в просвіті кишечника та виводиться переважно з фекаліями. Препарат не метаболізується в печінці, тому при його застосуванні система цитохрому P450 не задіяна і будь-яких клінічно значущих взаємодій з іншими препаратами

не виявляється. Його дія на нормальну кишкову мікробіоту обмежується періодом застосування, він не спричиняє розвитку резистентності, тому ефективний при кожному повторному застосуванні [2, 12]. Крім того, останніми роками встановлено, що рифаксимін володіє пробіотичними властивостями, зокрема збільшує кількість корисних *Lactobacillus*. У зв'язку з цим останнім часом рифаксимін- α («Альфа Нормікс®») розглядають і як селективний кишковий антибіотик, і як кишковий еубіотик [27].

У дослідженні A. Lembo і співавт., що охопило 2438 пацієнтів із СПК, у 1384 (56,8 %) відзначено клінічну відповідь на лікування рифаксиміном щодо абдомінального болю (зменшення порівняно з вихідним рівнем на $\geq 30\%$ протягом ≥ 2 з перших 4 тиж спостереження після лікування) [13]. Після першого повторного курсу лікування рифаксиміном також зареєстровано статистично значущо більшу частку пацієнтів зі зменшенням больового синдрому порівняно з плацебо (53,9 і 44,4 %, $p = 0,02$). Схожі результати отримано після другого повторного курсу лікування (52,9 та 44,7 % відповідно, $p = 0,047$). У групі пацієнтів, які отримували рифаксимін, також виявлено статистично значущо більшу кількість осіб з $\geq 50\%$ зменшенням абдомінального болю протягом 18 тиж спостереження (47,9 і 35,9 %, $p = 0,004$). Зроблено висновок, що рифаксимін є ефективним засобом для зменшення абдомінального болю у хворих на СПК з діареєю. Це єдиний антибіотик, що офіційно рекомендується FDA США для лікування хворих на СПК без запору. Припускають, що його клінічна ефективність при СПК безпосередньо пов'язана з високою ефективністю при СНБР. В одному з останніх метааналізів (32 дослідження, 1331 пацієнт) показано, що застосування рифаксиміну- α сприяло ефективному усуненню СНБР у 72,9 % (95 % довірчий інтервал 65,5–79,8 %) хворих [8]. Також варті уваги результати недавнього рандомізованого плацебоконтрольованого дослідження застосування рифаксиміну- α у 86 пацієнтів з ФД [32]. Хворих рандомізували на дві групи: перша отримувала рифаксимін- α у дозі 400 мг тричі на добу, друга — плацебо протягом 2 тиж. Період спостереження за хворими становив 8 тиж. До цього терміну у групі, що приймала рифаксимін- α , кількість пацієнтів, які відзначили значне поліпшення симптоматики (адекватне полегшення), була статистично значущо більшою, ніж у контрольній групі (78 та 52 %, $p = 0,02$).

Хоча проведене нами дослідження має певні обмеження, пов'язані з відсутністю плацебо

та невеликою кількістю хворих, воно відкриває принципово нові перспективи в діагностиці та лікуванні хворих на ФД.

Висновки

Проведене нами дослідження свідчить про те, що СНБР часто асоціюється із ФД та спостерігається частіше, ніж у кожного третього хворого із цим функціональним захворюванням ШКТ. У пацієнтів із ФД-ПДС СНБР виявляють статистично значущо частіше, ніж у хворих на ФД-ЕБС, що свідчить про важливу роль уповільнення випорожнення шлунка у розвитку СНБР. Також СНБР

статистично значущо частіше діагностують у хворих із постінфекційною ФД, які протягом останнього року перенесли гострий гастроентерит. Це свідчить про важливу роль кишкового мікробіому в підтриманні стабільності структурно-функціонального стану ШКТ. Окрім того, персистенція СНБР може зумовити недостатню ефективність стандартних методів фармакотерапії ФД та її рецидивуючий характер у частини пацієнтів. Усі ці положення дають підставу розглядати СНБР як можливий патогенетичний чинник ФД принаймні у частини хворих, що потребує своєчасної діагностики та корекції, зокрема застосування рифаксиміну- α .

С. М. Такач, А. Е. Дорофеев читали лекції для компанії «Сона-Фармексім».

Участь авторів: збір матеріалу — С. Т., Н. Х., А. Д.; опрацювання матеріалу — А. Д.; написання тексту — С. Т.; редактування — Н. Х., А. Д.

Список літератури

- Capurso G., Signoretti M., Archibugi L. et al. Systematic review and meta-analysis: Small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis // *United European Gastroenterol. J.* — 2016. — 4 (5). — P. 697–705.
- Cash B.D., Pimentel M., Rao SSC. et al. Repeat treatment with rifaximin improves irritable bowel syndrome-related quality of life: A secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ther. Adv. Gastroenterol.* — 2017. — 10. — P. 689–699.
- Chen B., Kim J.J., Zhang Y. et al. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis // *J. Gastroenterol.* — 2018. — 53 (7). — P. 807–818. doi: 10.1007/s00535-018-1476-9.
- Chojnacki C.J., Konrad P., Błońska A. et al. Usefulness of the hydrogen breath test in patients with functional dyspepsia // *Gastroenterol. Rev.* — 2020. — 15. doi: 10.5114/pg.2020.92690.
- Costa M.B., Azeredo I.L. Jr., Marciano R.D. et al. Evaluation of small intestine bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia through H₂ breath test // *Arq Gastroenterol.* — 2012. — 49 (4). — P. 279–283.
- Du L., Chen B., Kim J.J. et al. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2018. — 30 (4). — e13304.
- Farre R., Vicario M. Abnormal barrier function in gastrointestinal disorders // *Handb Exp. Pharmacol.* 2017. — 239. — P. 193–217. doi: 10.1007/164_2016_107.
- Gatta L., Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2017. — 45 (5). — P. 604–616. doi: 10.1111/apt.1392.
- Gurusamy S.R., Shah A., Talley N.J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2021. — 116. — P. 935–942.
- Holtmann G., Shah A., Morrison M. Pathophysiology of functional gastrointestinal disorders: a holistic overview // *Dig. Dis.* — 2017. — 35. — P. 5–13.
- Koloski N.A., Jones M., Hammer J. et al. The validity of a new structured assessment of gastrointestinal symptoms scale (SAGIS) for evaluating symptoms in the clinical setting [published correction appears in *Dig. Dis. Sci.* 2017 Jul 8] // *Dig. Dis. Sci.* — 2017. — 62. — P. 1913–1922.
- Lembo A., Pimentel M., Rao S.S. et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* — 2016. — 151. — P. 1113–1121.
- Lembo A., Rao S.C., Heimanson Z., Pimentel M. Abdominal pain response to rifaximin in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. Clinical and Translational // *Gastroenterology.* — 2020. — 11. — P. e00144. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000144>.
- Losurdo G., Leandro G., Ierardi E. et al. Breath tests for the non-invasive diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth: a systematic review with meta-analysis // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2020. — 26 (1). — P. 16–28. doi: 10.5056/jnm19113.
- Losurdo G., Marra A., Shahini E. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and celiac disease: A systematic review with pooled-data analysis // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2017. — 29 (6). doi: 10.1111/nmo.13028.
- Losurdo G., Salvatore D'Abramo F. et al. The influence of small intestinal bacterial overgrowth in digestive and extra-intestinal disorders // *Int. J. Mol. Sci.* — 2020. — 21 (10). — P. 3531. doi: 10.3390/ijms21103531.
- Mahadeva S., Ford A.C. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2016. — 28 (2). — P. 167–174.
- Mahadeva S., Goh K.L. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — 12 (17). — P. 2661–2666. doi: 10.3748/wjg.v12.i17.2661.
- Maslennikov R., Pavlov C., Ivashkin V. Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis: systematic review and meta-analysis // *Hepatol. Int.* — 2018. — 12 (6). — P. 567–576. doi: 10.1007/s12072-018-9898-2.
- Miwa H., Oshima T., Tomita T. et al. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center // *J. Gastroenterol.* — 2019. — 54 (4). — P. 305–311. doi: 10.1007/s00535-019-01550-4.
- Petzold G., Amanzada A., Gress T.M. et al. High prevalence of pathological hydrogen breath tests in patients with functional dyspepsia // *Digestion.* 2019. — 100 (3). — P. 186–191. doi: 10.1159/000494718.
- Pimentel M., Lembo A., Chey W.D. et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — 364. — P. 22–32.
- Pimentel M., Morales W., Chua K. et al. Effects of rifaximin treatment and retreatment in nonconstipated IBS subjects // *Dig. Dis. Sci.* — 2011. — 56. — P. 2067–2072.
- Pimentel M., Saad R.J., Long M.D., Rao S.S.C. ACG clinical guideline: small intestinal bacterial overgrowth // *Am. J. Gastroenterol.* — 2020. — 115 (2). — P. 165–178. doi: 10.14309/ajg.0000000000000501.
- Ramanathan S., Karunakaran P., Shaikh Mohamed K. et al. A study on the role of small intestinal bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia // *IAIM.* — 2017. — 4 (5). — P. 88–97.

26. Salem A.E., Singh R., Ayoub Y.K. et al. The gut microbiome and irritable bowel syndrome: State of art review // Arab. J. Gastroenterol. — 2018. — 19(3). — P. 136—141.
27. Schoenfeld P., Pimentel M., Chang L. et al. Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: A pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2014. — 39. — P. 1161—1168.
28. Shah A., Morrison M., Burger D. et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2019. — 49(6). — P. 624—635. doi: 10.1111/apt.15133.
29. Shah A., Talley N.J., Jones M. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of case-control studies // Am. J. Gastroenterol. — 2020. — 115(2). — P. 190—201.
30. Shimura S., Ishimura N., Mikami H. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with refractory functional gastrointestinal disorders // J. Neurogastroenterol. Motil. — 2016. — 22(1). — P. 60—68. doi: 10.5056/jnm15116.
31. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al. Gastrointestinal disorders // Gastroenterology. — 2016. — 150(6). — P. 1380—1392. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
32. Tan V.P., Liu K.S., Lam F.Y. et al. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2017. — 45(6). — P. 767—776. doi: 10.1111/apt.13945.
33. Tziatzios G., Giamarellos-Bourboulis E.J., Papanikolaou I.S. et al. Is small intestinal bacterial overgrowth involved in the pathogenesis of functional dyspepsia? // Med. Hypotheses. — 2017. — 106. — P. 26—32. doi: 10.1016/j.mehy.2017.07.005.
34. Wijarnpreecha K., Lou S., Watthanasuntorn K. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2020. — 32(5). — P. 601—608. doi: 10.1097/MEG.0000000000001541.

С. М. Ткач¹, Н. В. Харченко², А. Э. Дорощев²

¹ Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

² Национальный университет здравоохранения имени П. Л. Шупика, Киев

Эрадикация избыточного бактериального роста как метод лечения функциональной диспепсии

Функциональная диспепсия (ФД) является одним из самых распространенных функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, которое встречается в среднем у 10% взрослой популяции. В последнее время в патофизиологии ФД большое внимание уделяют инфекционному фактору. Кроме инфекции *H. pylori* и перенесенных острых гастроинтестинальных инфекций, рассматривают синдром избыточного бактериального роста (СИБР), при котором количество бактерий в тонкой кишке значительно увеличивается.

Цель — уточнить частоту синдрома избыточного бактериального роста у больных с разными субтипами функциональной диспепсии и определить клиническую и микробиологическую эффективность рифаксимины- α («Альфа Нормикс[®]») при этой патологии.

Материалы и методы. Для уточнения частоты СИБР в трех гастроэнтерологических центрах обследованы 118 пациентов с ФД (45 мужчин, 73 женщины в возрасте от 22 до 45 лет (средний возраст — 35 ± 10 лет)). Также обследованы 30 клинически здоровых лиц (средний возраст — 33 ± 12 лет), которые образовали контрольную группу. Диагноз ФД и определение ее субтипа проводили согласно Римским критериям IV. Всем больным проводили верхнюю эндоскопию с биопсией и тестированием на *H. pylori*. Не выявлено никаких структурных отклонений. Для диагностики СИБР всем больным выполняли H_2 -дыхательный тест с лактулозой (H_2 -ЛДТ). В зависимости от субтипа ФД пациенты получали базисную терапию или ингибитором протонной помпы (омепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки) при ФД с эпигастральным болевым синдромом (ЭБС) (группа 1, $n=37$), или прокинетику (итоприд в дозе 50 мг три раза в сутки) при ФД с постпрандиальным дистресс-синдромом (ПДС) (группа 2, $n=36$) в течение 2 нед. Пациентам с положительным результатом H_2 -ЛДТ, что предполагало наличие СИБР, назначали монотерапию рифаксимином- α в дозе 1200 мг/сут в течение 10 дней (группа 3, $n=45$). Эффективность лечения оценивали через 2 и 4 нед по динамике показателей шкалы SAGIS (Structured Assessment of Gastrointestinal Symptom).

Результаты. При положительном результате H_2 -ЛДТ наличие СИБР зафиксировано у 45 из 118 больных ФД (38,1%) и 2 (6,6%) субъектов из контрольной группы. Положительный результат H_2 -ЛДТ статистически значимо чаще фиксировали у больных ФД-ПДС (45,4%) по сравнению с пациентами с ФД-ЭБС (28,8%, $p < 0,01$) и всеми больными ФД (38,1%). Также СИБР статистически значимо чаще выявляли у больных с постинфекционной ФД (50,0%, $p < 0,01$). Применение рифаксимины в дозе 1200 мг/сут в течение 10 дней сопровождалось клиническим улучшением у 28 из 45 больных (62,2%) через 4 нед лечения. Клиническая эффективность рифаксимины у больных ФД по показателям шкалы SAGIS статистически значимо не отличалась от эффективности ингибитора протонной помпы и прокинетики, которые применяли при ФД-ЭБС и ФД-ПДС соответственно. Через 4 нед у 36 из 45 больных результат повторного H_2 -ЛДТ был отрицательным, что косвенно свидетельствовало об эрадикации избыточного бактериального роста и высокой антибактериальной эффективности рифаксимины. Лечение рифаксимином было безопасным, а незначительные побочные эффекты наблюдали только у 3 (6,6%) больных.

Выводы. СИБР часто ассоциируется с ФД и наблюдается чаще, чем у каждого третьего больного. У пациентов с ФД-ПДС СИБР обнаруживают статистически значимо чаще, чем у больных ФД-ЭБС, что свидетельствует

ет о важной роли замедления опорожнения желудка в развитии СИБР. Также СИБР статистически значимо чаще диагностируют у больных с постинфекционной ФД, которые в течение последнего года перенесли острый гастроэнтерит. Это свидетельствует о важной роли кишечного микробиома в поддержании стабильности структурно-функционального состояния желудочно-кишечного тракта. Полученные данные позволяют рассматривать СИБР как возможный патогенетический фактор ФД по крайней мере у части больных, что требует своевременной диагностики и коррекции, в частности применения рифаксими́на- α .

Ключевые слова: функциональная диспепсия, синдром избыточного бактериального роста, рифаксимин.

S. M. Tkach ¹, N. V. Kharchenko ², A. E. Dorofeev ²

¹ Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery,

Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Eradication of intestinal bacterial overgrowth as a treatment method for functional dyspepsia

Functional dyspepsia (FD) is one of the most common gastrointestinal functional diseases, occurring in an average of 10 % of the adult population. Recently, much attention is being paid to the infectious factor in FD pathophysiology. In addition to *H. pylori* infection and acute gastrointestinal infections, consideration is given to the syndrome of intestinal bacterial overgrowth (SIBO), in which the number of bacteria in the small intestine increases significantly.

Objective — to establish the SIBO prevalence in patients with different FD subtypes and to establish the clinical and microbiological efficacy of rifaximin- α (*Alpha Normix*[®]) at this pathology.

Materials and methods. To refine the SIBO prevalence, 118 patients with FD were examined in three gastroenterological centers, including 45 men, 73 women aged 22 to 45 years (mean age — 35 ± 10 years). The control group consisted of 30 clinically healthy people with the mean age 33 ± 12 years. The diagnosis of FD and establishment of its subtype was performed according to Rome IV criteria. All patients underwent upper endoscopy with biopsy and *H. pylori* testing, which did not show any structural abnormalities. To diagnose SIBO, all patients underwent H₂-breath test with lactulose (H₂-LBT). All patients, depending on the FD subtype, received basic therapy with either a proton pump inhibitor (Omeprazole 20 mg once a day) at FD with epigastric pain syndrome (EPS) (group 1, n = 37), or prokinetic (Itopride in a dose of 50 mg three times a day) at FD with postprandial distress syndrome (PDS) (group 2, n = 36) for two weeks. Patients with positive H₂-LBT result, which predicted SIBO presence, were administered monotherapy with rifaximin- α (*Alpha Normix*[®]) in a dose of 1200 mg/day for 10 days. The effectiveness of the treatment was assessed after 2 and 4 weeks based on the dynamics of the scores of SAGIS (Structured Assessment of Gastrointestinal Symptom) scale.

Results. According to the positive H₂-LBT results, SIBO presence was recorded in 45 of 118 patients with FD (38.1 %) and 2 (6.6 %) subjects from the control group. Positive H₂-LBT result was significantly more often recorded in patients with FD-PDS (45.4 %) compared with patients with FD-EPS (28.8 %, p < 0.01) and all patients with FD (38.1 %). Moreover, SIBO was significantly more common in patients with postinfectious FD (50 % of patients, p < 0.01). The use of rifaximin in a dose of 1200 mg/day for 10 days was accompanied by the clinical improvement in 28 of 45 patients (62.2 %) after 4 weeks of treatment. The clinical efficacy of rifaximin in FD patients on the SAGIS scale did not differ significantly from the efficacy of PPIs and prokinetics used in FD-EPS and FD-PDS, respectively. After 4 weeks, in 36 of 45 patients, repeated H₂-LBT was negative, which indirectly indicated the SIBO eradication and high antibacterial efficacy of rifaximin. Rifaximin treatment was safe, and minor side effects were observed in only 3 patients (6.6 %).

Conclusions. SIBO is quite often associated with FD and is observed in more than every third patient. In patients with FD-PDS, SIBO was found significantly more often than in patients with FD-EPS, which emphasizes the important role of slowing gastric emptying in the development of SIBO. Also, SIBO is significantly more common in patients with postinfectious FD, which emphasizes the important role of the intestinal microbiome in maintaining the stability of the structural and functional state of the gastrointestinal tract. The obtained data allow to consider SIBO as a possible pathogenetic factor of FD, at least in some patients. This requires timely diagnosis and correction of SIBO in patients with FD, in particular with the use of rifaximin- α .

Keywords: functional dyspepsia, syndrome of intestinal bacterial overgrowth, rifaximin.

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
E-mail: tkachsergio@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції 5 листопада 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Ткач С. М., Харченко Н. В., Дорофеев А. Е. Ерадикация надмерного бактериального роста як метод лікування функціональної диспепсії // Сучасна гастроентерологія. — 2021. — № 5—6. — С. 12—20. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-5-12>.

Ткач SM, Kharchenko NV, Dorofeev AE. Eradication of intestinal bacterial overgrowth as a treatment method for functional dyspepsia [in Ukrainian]. *Modern Gastroenterology*. 2021;5—6:12-20. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-5-12>.