

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: от последних научных данных к рутинной практике

Е.А. Маевская¹, С.В. Черемушкин^{1,2}, Н.А. Кривобородова², Ю.А. Кучерявый^{1,2}

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ.

² НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «Российские железные дороги», г. Москва.

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета Росздрава. Контактная информация для переписки: roped@mail.ru; 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Цель обзора. Представить современный взгляд на проблему синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке путем анализа научных данных с акцентом на применимость в практическом здравоохранении.

Основные положения. Исследования последних лет с использованием молекулярных методов показали, что ряд ранних гипотез относительно патогенеза некоторых заболеваний, согласно которым существует значимая взаимосвязь с их кишечной микрофлорой, определенно состоятельны. В первую очередь речь идет о синдроме раздраженного кишечника и СИБР в тонкой кишке. Сегодня в практической гастроэнтерологии возникла весьма противоречивая ситуация: с одной стороны, мы начинаем понимать суть и значение СИБР, а с другой – не имеем возможности осуществить его объективную диагностику в рутинной практике. Учитывая сложности верификации СИБР, практическое звено здравоохранения в лечении этого состояния опирается на эмпирические подходы. В связи с неопровержимым теоретическим обоснованием наличия СИБР и/или при наличии определенных клинических симптомов, условно специфичных для СИБР, и на практике, и в открытых исследованиях широко применяют антибиотики, кишечные антисептики, препараты висмута, энтеросорбенты, пробиотики и пищевые волокна. В статье изложены современные взгляды на проблему СИБР, дано его определение, представлены клинические проявления, подробно описаны диагностические тесты и рассмотрены возможности коррекции синдрома.

Заключение. В практической гастроэнтерологии мы довольно близки к осознанию проблемы СИБР и применяем эмпирические схемы лечения, но в то же время лишены возможности проводить объективную диагностику этого синдрома в рутинной практике. Разрозненные открытые исследования с использованием антибактериальных препаратов, энтеросорбентов, пробиотиков, препаратов пищевых волокон создают основу для работы практикующего врача.

Ключевые слова: избыточный бактериальный рост, кишечник, диагностика, лечение.

Small-intestinal bacterial overgrowth syndrome: from recent scientific data to everyday practice

Ye.A. Mayevskaya, S.V. Cheremushkin, N.A. Krivoborodova, Yu.A. Kucheryavy

The aim of review. To present modern opinion on the issue of *bacterial overgrowth syndrome* (BOS) in the small intestine by scientific data analysis with emphasis on practical applicability in public health services.

Key points. Last year studies that implemented molecular methods have demonstrated that early hypotheses of significant interrelation of some disease pathogenesis with intestinal microflora are definitely true. First of all it is related to irritable bowel syndrome and bacterial BOS in the small intestine. Today in practical gastroenterology there is a rather inconsistent state: on one hand, we approach to understanding

of essence and significance of BOS, on the other – we remain are terribly far from ability to diagnose it objectively in everyday practice. Because of complexity of BOS verification, practical public health services rely on empirical approach. Due to incontestable theoretical substantiation of BOS and-or at presence of certain clinical symptoms, provisionally specific to BOS, both in practice, and in open studies antibiotics, intestinal antiseptics, bismuth drugs, enterosorbents, probiotics and food fibres are widely applied. Article presents modern concept of BOS, its definition and clinical symptoms are stated, diagnostic tests and management options are described in details.

Conclusion. In practical gastroenterology we are rather close to comprehension of BOS issue and we use empirical modes of treatment, but at the same time we still possess no means of objective diagnostics of this syndrome in routine practice. Solitary open investigations with application of antibiotics, enterosorbents, probiotics, food fibres create the basis for activity of general practitioner.

Key words: bacterial overgrowth syndrome, intestine, diagnostics, treatment.

Введение

Давно сформировавшиеся сложные отношения между макроорганизмом животных и микробными сообществами, обитающими в пищеварительном тракте хозяина, в последние годы стали предметом интенсивных научных исследований. Благодаря полученным в них данным заметно расширились наши представления о микробной экосистеме пищеварительного тракта человека, эволюционных и физиологических воздействиях микробных сообществ, находящихся в кишечнике, на организм хозяина. Нормальную кишечную микрофлору (микробиота) в настоящее время рассматривают не только как симбионтную материю, обеспечивающую организм человека рядом эссенциальных компонентов питания, но и как важнейший элемент окружающей среды, связанный с широким спектром заболеваний человека [79]. В недавно проведенных исследованиях с использованием молекулярных методов установлено, что ряд ранее предложенных гипотез и эмпирических подходов к лечению некоторых заболеваний определенно состоятельны в аспекте значимой взаимосвязи их с кишечной микрофлорой. В первую очередь речь идет о целиакии, синдроме раздраженного кишечника (СРК), ожирении, колоректальном раке, воспалительных заболеваниях кишечника и аллергических реакциях [71].

Микробиота человека представляет собой чрезвычайно сложно устроенное полимикробное экологическое сообщество симбионтов и антагонистов, характеризующихся широким разнообразием, о котором, несмотря на достигнутые в XXI веке успехи в его изучении, мы пока имеем весьма условное представление. К настоящему времени получено множество доказательств того, что микробиота кишечника эволюционировала в течение миллионов лет вместе с макроорганизмами хозяев от примитивных животных до современных млекопитающих и человека [61]. В последние годы появились весьма обоснованные гипотезы, согласно которым иммунная система человека и млекопитающих создана именно для контроля симбионтной микрофлоры при ее непосредственном участии [30].

Согласно предположениям, существует четкая иерархия в распределении микробиоты по биологическим зонам пищеварительного тракта – тонкая и толстая кишка, проксимальные и дистальные отделы, пристеночная и просветная микрофлора и т.п.

В двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки в норме содержится небольшое количество микроорганизмов, преимущественно лактобацилл и энтерококков, грамположительных аэробов или факультативных анаэробов, но всегда менее 10^4 колониеобразующих ед-

ниц (КОЕ) в 1 мл содержимого (КОЕ/мл). Допустимо также кратковременное присутствие колиформ, но в количестве менее 10^3 КОЕ/мл. Анаэробные бактериоиды у здоровых людей отсутствуют, примерно у $1/3$ из них возможна стерильность аспириатов из тощей кишки [13].

Дистальный отдел подвздошной кишки представляет собой своеобразную переходную зону между двумя биологическими зонами – тонкой кишкой с редкими группами аэробов и толстой, в которой обитают плотные популяции аэробов [12, 15]. Любой дисбаланс, и качественный, и количественный, может иметь серьезные последствия для организма, включая развитие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке.

Дефиниция

СИБР можно определить как полиэтиологичный синдром, характеризующийся увеличением количества нормальной микробной флоры и/или появлением патологической микрофлоры в тонкой кишке, что приводит к развитию нарушений функций пищеварительного конвейера.

Однозначного мнения относительно точного диагностического критерия СИБР на сегодняшний день достигнуть не удалось. Большинство исследователей считают, что избыточный бактериальный рост может быть констатирован при выявлении микроорганиз-

мов в аспирате из тонкой кишки в количестве 10^5 КОЕ/мл и более [80], однако существует мнение, что диагноз СИБР может быть установлен даже при более низких значениях – 10^3 КОЕ/мл, если колонии образованы преимущественно бактериями, обитающими в толстой кишке [32, 73].

Отечественными учеными выделены три степени выраженности СИБР в зависимости от характера и количества микрофлоры в тонкой кишке [2]:

I степень – увеличение количества аэробной нормальной кишечной микрофлоры (более 10^5 – 10^6 КОЕ/мл);

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

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

Следует отметить, что получение аспириата из тонкой кишки в асептических условиях – трудоемкая, инвазивная и дорогостоящая процедура (требуется проведение интестиноскопии под общей анестезией), поэтому в рутинной практике ее не используют. Таким образом, приведенная классификация представляет ценность только для клинических исследований. В связи со сложностью верификации СИБР в рутинной практике подходы к диагностике базируются на иных принципах (косвенных методах, весьма вариабельных по диагностической ценности) и приведенная выше классификация по большому счету значения не имеет. Кроме того, в настоящее время отсутствуют достоверные данные, позволяющие сопоставлять клинические симптомы (частота, выраженность) со степенью выраженности СИБР.

Таким образом, сегодня возникла весьма неоднозначная ситуация: с одной стороны, мы начинаем понимать суть и значение СИБР, а с другой – пока еще далеки от реальной объективной оценки синдрома

в практическом здравоохранении. Мы понимаем, что кишечная микрофлора играет важную роль в организме человека и, когда по тем или иным причинам она занимает новую экологическую нишу или количество микроорганизмов в естественном биотопе превышает условно определенный нормальный барьер, могут появиться клинические симптомы, функциональные расстройства, повыситься риск возникновения органических изменений в различных органах и тканях, вплоть до развития осложнений. Учитывая классификацию СИБР, основанную на микробиологических показателях, данный синдром труднодоступен для понимания практикующего врача. Однако, несмотря на объективные сложности верификации СИБР, в практическом здравоохранении достигнуты значительные успехи в его лечении благодаря использованию эмпирических подходов. Антибиотики, кишечные антисептики, препараты висмута, энтеросорбенты, пробиотики и пищевые волокна широко применяют на практике и апробируют в открытых исследованиях в связи с теоретическим обоснованием наличия СИБР при выявлении у больного определенных клинических синдромов, что позволяет врачу предположить существование у него СИБР.

Распространенность

В связи с отсутствием диагностических критериев СИБР определить распространенность синдрома практически невозможно. Более точно нас могут ориентировать результаты клинических исследований с использованием интестиноскопии и бактериологических методов, менее точно – исследования с применением дыхательных тестов. Существуют и другие, объективные, причины, позволяющие объяснить широкую вариабельность данных о распространенности СИБР:

– избыточный бактериальный рост характеризуется неспецифич-

ной симптоматикой, и его часто рассматривают в рамках основного заболевания, под «маской» которого он скрывается (например, СРК);

– пациенты с СИБР редко обращаются за медицинской помощью (например, после гастрэктомии), а если и обращаются, то СИБР у них часто не диагностируют;

– даже в условиях современной клиники не всегда возможно провести адекватную диагностику синдрома.

Вследствие этого данные о распространенности СИБР могут быть весьма вариабельны: так, у больных, клиническая картина которых соответствует критериям СРК, согласно различным источникам, частота выявления СИБР составляет от 30 до 85% [25, 41, 43, 46, 52, 68]. Показательна также информация о том, что даже в случае асимптомного течения СИБР (при ожирении) он был выявлен у 17% больных [65].

Этиология и патогенез

Этиология СИБР сложна и далеко не всегда может быть точно определена, но в той или иной степени его развитие связано с нарушением эндогенных механизмов антибактериального контроля (секреция соляной кислоты, моторика кишки, интактная баугиниева заслонка, «кишечные» иммуноглобулины, бактериостатические свойства секрета поджелудочной железы и желчи). К настоящему времени установлено большое количество факторов, способствующих развитию СИБР. Уровень доказательности каждого из факторов, приводящих/способствующих развитию СИБР, разный и колеблется от описательных и сугубо теоретических работ до когортных и даже отдельных рандомизированных исследований [3]. Далее приведены основные факторы, обуславливающие развитие СИБР, с указанием механизмов их действия [3, 57 с изм., доп.].

1. Ослабление/отсутствие антибактериального барьера в желудке (гипохлоргидрия, ахлоргидрия вследствие процессов атрофии, состояние после гастрэктомии или резекции желудка). Одной из потенциальных причин развития СИБР в последнее время декларируется длительный прием *ингибиторов протонной помпы* (ИПП), однако с момента опубликования результатов первого небольшого исследования ($n=20$) в 1996 г. [40], несмотря на большое количество публикаций, вопрос о причастности ИПП к развитию СИБР остается дискуссионным.

С одной стороны, ни один из имеющихся на фармацевтическом рынке ИПП при пероральном приеме в средних дозах не способен полностью блокировать секрецию соляной кислоты. Оптимальный уровень pH при приеме этих препаратов, позволяющий реализовать лечебный эффект, – более 4,0. Однако не все ИПП, и не с первого приема, и не у всех больных способны создать подобный уровень pH в теле желудка [3], поэтому теоретическое обоснование возможности развития СИБР на фоне длительного применения ИПП является, по крайней мере, умозрительным.

С другой стороны, были проведены исследования, в которых применяли разные методы верификации СИБР: менее точные – дыхательные, более точные – посев аспириата из тощей кишки, которые довольно сложно систематизировать. Такой опыт получен в недавно проведенном метаанализе 11 исследований ($n=3134$), в котором установлен невысокий относительный риск развития СИБР у больных, длительно принимающих ИПП, – 2,282 (95% доверительный интервал – ДИ – 1,238–4,205). При этом в исследованиях, в которых в качестве диагностического метода использовали посев аспириата из тощей кишки, отмечен более высокий риск – 7,587 (95% ДИ 1,805–31,894), чем при проведении дыхательных тестов, когда

риск развития СИБР оказался значительно меньше (1,93; 95% ДИ 0,69–5,42) [42]. Результаты наиболее крупного исследования, проведенного в США и включавшего 1191 пациента (70% женщин; 48% принимавших ИПП), в котором использована дыхательная диагностика, свидетельствуют об отсутствии риска развития СИБР у лиц, принимающих ИПП [60]. Отсутствие связи приема ИПП с развитием СИБР было подтверждено в еще одном крупном исследовании, выполненном также в США ($n=765$), но в данной работе диагноз СИБР устанавливали на основании изучения аспириатов из тонкой кишки [19].

2. Органические и функциональные заболевания кишечника, сопровождающиеся хроническими нарушениями моторики тонкой и толстой кишки с преобладанием гипокинеза, явлениями хронического тонко- и толстокишечного стаза и т.п. Основными механизмами развития СИБР при нозологических формах и синдромах данной группы являются нарушение естественного пассажа, длительное нахождение нутриентов в просвете тонкой кишки, недостаточность баугиниевой заслонки с рефлюксом содержимого толстой кишки в тонкую кишку. К этой группе факторов развития СИБР можно отнести:

- хроническую псевдообструкцию тонкой кишки при системной склеродермии, амилоидозе, диабетической энтеропатии, гипотиреозе, феохромоцитоме, болезни Паркинсона, инсультах, опухолях вегетативной и центральной нервной системы и др.;

- длительный прием некоторых лекарственных средств, угнетающих функцию гладкой мускулатуры кишечника (трициклические антидепрессанты, ганглиоблокаторы, опиоиды и др.);

- СРК; учитывая чрезвычайно высокую распространенность СРК в популяции, несмотря на экспериментально пока не доказанную его патофизиологическую связь с

СИБР, необходимо отметить, что частота выявления этого синдрома у больных с СРК составляла не менее 50% [38, 57, 64], достигая 78% и более [7]. Необходимо констатировать, что единого мнения относительно причинно-следственной связи между СИБР и СРК в научном сообществе пока нет. Вопрос о том, является ли СРК первичным по отношению к СИБР, а СИБР – лишь усугубляющим его фактором или наоборот, до сих пор остается спорным. Однако, согласно результатам метаанализа, включавшего 11 исследований, очевидно, что патологические дыхательные тесты значительно чаще регистрируют у больных с СРК, чем у здоровых лиц (ОР = 4,46; 95% ДИ 1,69–11,80) [72].

Получены данные, свидетельствующие о том, что эффективная антибиотикотерапия (неомицин), проведенная с целью коррекции бактериального роста, почти у $1/3$ пациентов с СРК способствовала также уменьшению выраженности субъективных симптомов [53]. В то же время патологические результаты дыхательных тестов у больных с СРК могут быть ложноположительными в связи с выраженными нарушениями моторики кишечника, поэтому неудивительны результаты последней работы в этой области, показавшей при использовании комбинации дыхательного теста с лактулозой и пероральной сцинтиграфии с пробным завтраком, меченным ^{99}Tc , высокую частоту ложноположительных в плане наличия СИБР результатов дыхательного теста с лактулозой (35% за 90 мин и 63% за 180 мин) [87]. Существуют и другие крупные исследования, в которых не получено достоверных данных о надежной ассоциации СИБР и СРК [19];

- стриктуры, опухоли, спайки тонкой кишки;

- тонко-толстокишечные анастомозы и свищи, синдром короткой кишки.

3. Хронические очаги инфекции в тонкой кишке (дивертикул Меккеля).

4. Хронические и острые воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, дивертикулез толстой кишки, целиакия). Среди пациентов, оперированных по поводу болезни Крона, избыточный бактериальный рост выявлен у 30%, тогда как среди больных, которым резекцию не производили, – всего у 18% [16]. При остром дивертикулите толстой кишки A. Tursi и соавт. [83] диагностировали СИБР у 59% больных, что было расценено как результат замедления кишечного транзита и обратной перистальтики, облегчающей колонизацию. Достаточно широкий диапазон частот регистрации СИБР встречается, по данным различных авторов, при целиакии – от 9 до 55% [28, 36, 63, 82], особенно часто у пациентов, адекватно не отвечающих на аглутеновую диету [28, 36, 63].

5. Хронические заболевания, сопровождающиеся иммунодефицитом (алкоголизм, СПИД, состояния, возникающие в процессе длительного лечения цитостатиками, и т. д.).

6. Хронические заболевания печени и поджелудочной железы (чаще всего цирроз печени и хронический панкреатит), сопровождающиеся объемным снижением секреции желчи и панкреатического сока и приводящие как к несостоятельности дуоденального антибактериального барьера, так и к грубым нарушениям пищеварения в верхнем отделе пищеварительно-транспортного конвейера, в первую очередь переработки жиров, являющихся субстратом для избыточного роста микрофлоры в тонкой кишке. Получены данные, согласно которым СИБР диагностирован у 30–40% больных хроническим панкреатитом [44, 81], одно из последних небольших исследований демонстрирует большую частоту СИБР у больных хроническим панкреатитом – 92% [45].

СИБР может быть также одной из причин метеоризма и диареи при раке поджелудочной железы, особенно на фоне химиотерапии [14]. СИБР значительно чаще

встречается у больных циррозом печени, имеющих латентную печеночную энцефалопатию (у 38,6% по сравнению 8,9% в контроле; $p=0,001$), и частота его регистрации возрастает при увеличении класса цирроза по Child–Pugh (30,8% – при А, 69,2% – при В и С; $p=0,054$) [13]. Еще в 2002 г. опубликована работа о прямой корреляции между уровнем системной эндотоксемии и СИБР [9]. Предполагают, что СИБР играет роль и в развитии спонтанного бактериального перитонита [37, 50]. Показана его более высокая распространенность среди больных с циррозом печени с явлениями бактериального перитонита в анамнезе (70 и 20% соответственно) [17], однако в последующих работах подтверждения этому не получено [8].

В небольших открытых исследованиях у больных циррозом печени не были выявлены выраженный СИБР и ассоциированный с ним спонтанный бактериальный перитонит [47, 76], однако создание доказательной экспериментальной модели [67] и результаты более крупных доказательных исследований, проведенных на людях [31, 50], свидетельствуют о взаимосвязи этих заболеваний. Именно поэтому в последнее время бактериальной транслокации при циррозе печени, вероятность которой повышается при СИБР, придают большое значение, в том числе в качестве фактора риска развития осложнений [10]. Стоит отметить, что в последнее время взаимосвязь СИБР и неалкогольного стеатогепатита также становится все более очевидной [86]. A.J. Wigg и соавт. [85] выявили СИБР у 50% пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (по сравнению с 11% у здоровых), что подтверждают результаты других подобных исследований [66].

Обобщив данные о возможных причинах развития СИБР, можно отметить, что этот синдром является следствием не только нарушения одного звена пищеварительно-

го конвейера, но и целой цепочки «мелких поломок».

Клиническая картина с элементами патогенеза

В связи с тем что клиническая картина СИБР неспецифична и чрезвычайно многогранна, в процессе написания статьи нами было принято решение разделить патогенез СИБР на условные части – преимущественно связанную с этиологией (представленную выше) и клинической симптоматикой.

Клиника заболевания, вероятно, является отражением степени вовлеченности микробного кишечного сообщества в патологический процесс и/или ответом макроорганизма на колонизацию. Клинические симптомы СИБР вариabельны и неспецифичны, часто скрыты под «маской» основного заболевания, что является причиной диагностических ошибок [3]. Считается, что СИБР иногда протекает субклинически или напоминает СРК из-за характерных для него метеоризма, абдоминального дискомфорта, диареи и болей в животе. По мере увеличения тяжести процесса развиваются признаки мальабсорбции и мальдигестии, поскольку бактерии могут оказывать выраженное влияние на ферментативные и метаболические процессы в кишечнике и сорбцию [13].

Рассмотрим эти процессы более подробно. Изначально нормальная микрофлора тонкой кишки продуцирует такие важные нутриенты, как эссенциальные короткоцепочечные жирные кислоты, фолаты, витамин К, однако избыточный бактериальный рост искажает эти процессы. Избыточная деконъюгация желчных кислот бактериями приводит не только к мальабсорбции жира, но и к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов, что клинически выражается в стеаторее и нарастающем гиповитаминозе. Создаваемая высокая

внутрипросветная концентрация литохолиевых кислот, не способных полностью сорбироваться слизистой оболочкой тонкой кишки, может действовать энтеротоксически и индуцировать осмотическую диарею [24, 27, 44, 48, 49]. В связи с усиленным потреблением анаэробной флорой витамина В₁₂ развивается макроцитарная (мегалобластная) анемия с характерными клиническими проявлениями, вплоть до развития периферической полинейропатии. Некоторые авторы описывают у таких пациентов тетанию на фоне гипокальциемии, индуцируемой дефицитом витамина D, и признаки железодефицита [12, 27, 34, 44]. Сывороточный уровень фолиевой кислоты и витамина К чаще всего в пределах нормы или может быть несколько повышен вследствие гиперпродукции их бактериями [13].

СИБР способен оказывать негативное влияние и на морфологическую структуру тонкой кишки, вызывая воспалительные изменения в собственной пластинке слизистой оболочки и атрофию ворсинок, что может обусловить увеличение проницаемости кишечной стенки и/или энтеропатию, связанную с потерей белка [13, 44]. Бактерии также способны к утилизации внутрипросветного белка, что неминуемо приводит к увеличению белкового дефицита (вплоть до формирования квашиоркора) и продукции избыточного количества токсичных субстанций – аммиака, D-лактата, бактериальных пептидогликанов и эндотоксинов, способных оказывать системное воздействие на организм человека [23, 44]. Имеются даже данные, согласно которым СИБР ассоциирован с эндогенной продукцией этанола, вероятнее всего, посредством *Candida albicans* и *Saccharomyces cerevisiae* [75].

У пациентов с синдромом короткой тонкой кишки, как ни парадоксально, отмечено и некоторое благоприятное воздействие СИБР: бактерии могут частич-

но метаболизировать сахараиды с образованием легкоусвояемых энергетических субстанций [13].

К клиническим проявлениям СИБР стоит отнести развитие сочетанных органических поражений (стеатоз печени, желчнокаменная болезнь), развитие синдрома вторичной недостаточности поджелудочной железы за счет разрушения бактериями панкреатических ферментов в двенадцатиперстной кишке и начальных отделах тощей кишки [3].

Диагностика

Международных рекомендаций по диагностике СИБР не существует, более того, нет даже единого мнения относительно выбора оптимального диагностического теста. Клиническая картина заболевания неспецифична и полиморфна и позволяет только предположить клинический диагноз. Отчасти это объясняется непосредственной причиной развития СИБР, маскирующей проявления самого синдрома. Существует мнение о необходимости обследовать на наличие СИБР всех пациентов, предъявляющих жалобы на неспецифические симптомы: вздутие живота, диарея, абдоминальный дискомфорт, болевой абдоминальный синдром, расстройства моторной функции кишечника, анатомическое нарушение целостности тонкой кишки, синдром мальабсорбции и мальдигестии [12, 27, 44]. Физикальное исследование не позволяет выявить у пациента никаких специфических признаков заболевания, но все же им не стоит пренебрегать. Целесообразно выделять ряд наиболее часто встречаемых симптомов, которые условно можно разделить на абдоминальные (объективный метеоризм, особенно через небольшой промежуток времени после приема пищи, неустойчивый стул со склонностью к диарее, лиентерея и стеаторея, плохо контролируемая стандартными дозами панкреатина) и общие (признаки дефицита жирораство-

римых витаминов, цианокобаламина, железа; невротические расстройства) [3].

«Золотым стандартом» диагностики СИБР по-прежнему считают интестиноскопию с аспирацией содержимого тонкой кишки и посевом аспирата на питательную среду. Метод позволяет с высокой степенью достоверности диагностировать СИБР, определить степень тяжести его лечения, установить вид контаминирующих бактерий и оценить их чувствительность к антибактериальным препаратам. Однако проведение этого исследования сопряжено с трудностями и ограничениями, в первую очередь ввиду его чрезмерной инвазивности, которая не идет ни в какое сравнение со значимостью получаемых результатов. Интестиноскопию проводят под общей анестезией, для ее выполнения требуются наличие двухбаллонного интестиноскопа, высокая квалификация врача-эндоскописта, оснащенная современным оборудованием бактериологическая лаборатория, в которой можно культивировать не только аэробов, но и анаэробов, точное выполнение алгоритма исследования на всех этапах – от забора материала до посева на среды и интерпретации полученных данных.

Стоит отметить, что не всегда однократное эндоскопическое исследование оказывается успешным, ввиду того что представленность флоры в момент забора содержимого кишки может варьировать, есть также вероятность получения ложноотрицательного результата. Возможна избыточная бактериальная контаминация лишь части тонкой кишки, которая вполне может быть труднодоступна для аспирации [3, 44]. Из-за «громоздкости» интестиноскопии с аспирацией содержимого тонкой кишки ее проводят только в крупных диагностических или научно-исследовательских центрах. Безусловным недостатком этого исследования является длительный период ожидания результата – от 3–5 до

10 дней и более в зависимости от получаемой культуры, скорости ее роста, возможности идентификации и проведения тестов для определения чувствительности к антибактериальным препаратам. К значительным недостаткам интестиноскопии следует отнести и высокую совокупную стоимость исследования. По нашему мнению, для применения интестиноскопии в рутинной практике должны быть четкие обоснования.

Лучшей альтернативой интестиноскопии в диагностике СИБР являются дыхательные тесты – неинвазивные, быстрые и сравнительно дешевые исследования. В настоящее время дыхательные тесты с углеводсодержащими субстратами (водородный и метановый) еще не стандартизированы, протоколы их проведения различаются по дозе и концентрации субстрата, временным рамкам и значению пиковых уровней. Часть исследователей считают, что в диагностике СИБР более точным является водородный тест [51].

По нашему мнению, наиболее целесообразен алгоритм диагностики СИБР, предложенный испанскими учеными R. Quera и соавт. в 2005 г. [57] (рис. 1). Как следует из предлагаемой схемы, интестиноскопия с аспирацией содержимого тонкой кишки является исключительной мерой, и выполнять ее нужно у ограниченного числа больных.

Методики проведения дыхательных тестов

Дыхательные тесты с углеводсодержащими субстратами (лактоза, глюкоза, ксилоза) основаны на способности кишечных бактерий метаболизировать различные вещества с последующей регистрацией в выдыхаемом воздухе их метаболитов – водорода и/или метана (рис. 2).

В норме все эти вещества должны метаболизироваться бактериями, обитающими в толстой кишке, появление же метаболитов этих веществ раньше, чем они достигнут толстой кишки, служит

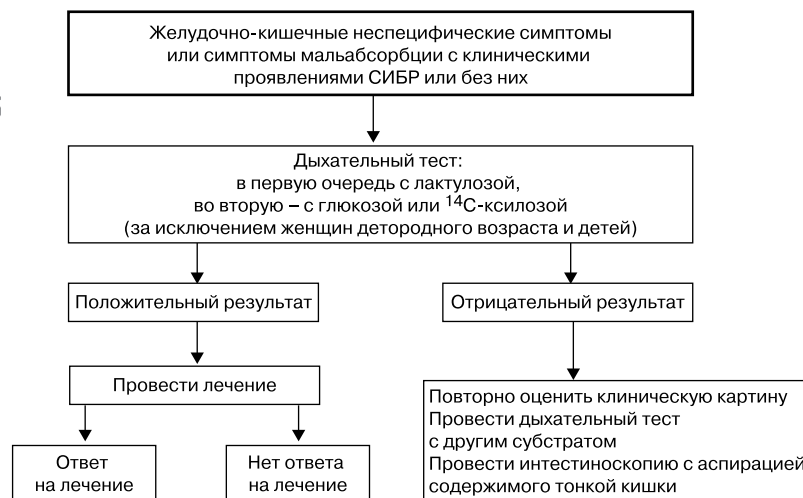


Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения СИБР (по R. Quera и соавт., 2005 г., с изм., доп. [57]).

маркером наличия СИБР. Одной из диагностических проблем, возникающих при проведении дыхательных тестов, является наличие двух пиков содержания водорода в выдыхаемом воздухе: ранний пик – тонкокишечный и поздний – толстокишечный. При этом время появления водородных пиков зависит от индивидуальных особенностей двигательной активности кишки. Согласно данным большинства авторов, базальный уровень водорода и метана составляет 20%

(промилле) и более, от 10 до 20% – так называемая серая зона. Если через 120 мин после употребления глюкозы уровень метана или водорода в выдыхаемом воздухе увеличивается на 12‰ и более относительно исходного, то пробу оценивают как положительную, в этом случае можно констатировать наличие избыточного бактериального роста [13].

Перед тестированием необходимо проинформировать пациентов о соблюдении ряда правил с

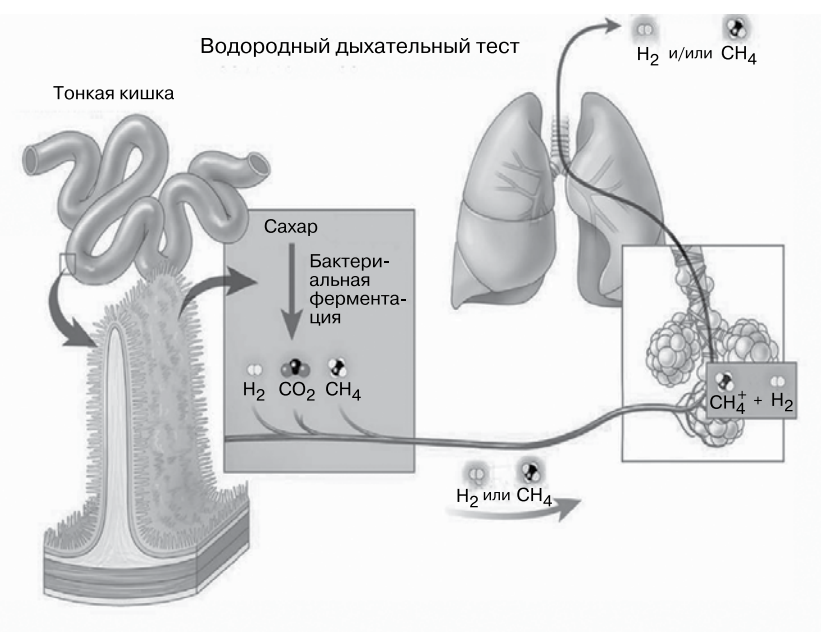


Рис. 2. Механизм дыхательного теста с использованием углеводсодержащих субстратов (по R. Saad, W. Chey, 2007 [64]).

Методы диагностики СИБР (по R.Quera и соавт. 2005 г., с изм., доп. [57])

Тест	Чувствительность	Специфичность	Инвазивность
Посев смыва	100	100	Да
Биопсия слизистой оболочки тонкой кишки	90,3	100	»
Дыхательный тест:			
с ксилозой	14,3–95	100	+/-
с глюкозой	6–39	78–100	Нет
с лактулозой	6–68	44–70	»
Водородный тест	33–81	67–91	»
Тест с желчными кислотами	33–70	60–76	»

целью минимизации вероятности получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, что снижает диагностическую ценность теста. К таким правилам относятся: запрет приема углеводной пищи (хлеб, макаронные изделия) накануне вечером; необходимость использования ополаскивателя рта с антибактериальным эффектом непосредственно перед исследованием; воздержание от курения и физических нагрузок (развитие гипервентиляционного синдрома) минимум за 2–3 ч до тестирования [3]. Ложноотрицательный результат может быть получен также при очень быстром поглощении глюкозы в проксимальном отделе тощей кишки, при низкой плотности анаэробов [33, 51, 62, 74]. В случае бактериального роста в подвздошной кишке также достаточно сложно отличить патологический подвздошный пик от нормального толстокишечного пика (на момент достижения субстратом слепой кишки). При синдроме короткой тонкой кишки субстрат может быстро достигнуть толстой кишки и результат также будет ложноположительным. Естественно, дыхательные тесты не могут быть рекомендованы пациентам с заболеваниями легких. Перечисленные трудности в правильной интерпретации результатов дыхательных тестов, по нашему мнению, являются практически их единственным недостатком.

Дыхательный тест с ^{14}C -ксилозой основан на обнаружении

меченого углекислого газа, который образуется в результате метаболизма граммотрицательными аэробами (которые всегда в достаточном количестве представлены при СИБР) [3]. Получены данные, согласно которым при комбинации водородного и метанового дыхательных тестов с этим методом определения СИБР увеличивается чувствительность неинвазивной диагностики СИБР [50, 78].

Необходимо отметить, что в настоящее время существуют и другие диагностические тесты для определения СИБР: дыхательная проба с лактоза- ^{13}C -уридином [11], определение сывороточных некожурогированных жирных кислот и короткоцепочечных жирных кислот в аспириате тощей кишки [6], оценка содержания p-аминобензойной кислоты или мочевого индикана в моче [34]. Однако они по разным причинам пока не зарекомендовали себя должным образом в повседневной клинической практике и не могут быть рекомендованы для рутинной диагностики.

Данные о чувствительности, специфичности и инвазивности различных методов диагностики СИБР представлены в таблице.

Лечение

Специально разработанных международных рекомендаций по лечению СИБР не существует. Отчасти это можно объяснить тем, что до сих пор отсутствуют широкодоступные и объективные

маркеры, позволяющие установить диагноз, а синдром часто является вторичным по отношению к разным нозологиям. Мы чаще говорим о СИБР, понимая причины и механизмы его развития, нередко предполагаем наличие этого синдрома по каким-либо клиническим признакам, особенно сочетающимся с факторами риска его развития. Режимы лечения, использованные в разрозненных клинических исследованиях, чаще являющихся простыми сравнительными и когортными, внедряют в рутинную практику, где нередко полученные результаты переоцениваются, рождаются эмпирические комбинированные и последовательные схемы лечения, базирующиеся по сути на экстраполяции ряда научно доказанных фактов.

Подобный подход, отмеченный нами и ранее [3], чаще реализуют с помощью комбинированной фармакотерапии, которая позволяет устранить избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, восстановить нормальный микробиоценоз кишечника, нормализовать кишечное пищеварение, а также включает комплекс мер, направленных на профилактику СИБР. В первую очередь необходимо провести лечение основного заболевания, способствовавшего развитию СИБР [7,13]. Учитывая многофакторность патогенеза СИБР и широкий спектр заболеваний, при которых происходит его персистенция, подход к лечению больных должен быть не

только комплексным, но и, по всей видимости, персонифицированным [3, 13].

Традиционным в лечении СИБР можно признать использование антибактериальных средств (АС), оказывающих бактерицидное и/или бактериостатическое действие. Практически любая схема лечения, используемая в рутинной практике, базируется на эмпирическом курсе терапии АС широкого спектра, которая в течение более двух последних десятилетий остается краеугольным камнем фармакотерапии СИБР. Удивительно, но в доступной литературе практически нет четких данных относительно выбора АС и продолжительности лечения, а представляемые в большинстве работ сведения чрезвычайно разноречивы.

В идеале антибиотикотерапия должна быть таргетной, с верификацией бактериальных штаммов и определением их чувствительности, что на практике до сих пор трудно достижимо. Чаще проводят пероральную терапию тетрациклином (по 0,25 г 4 раза в сутки; в России в данной дозировке препарат не зарегистрирован), ампициллином (по 0,5 г 4 раза в сутки) или метронидазолом (по 500 мг 3 раза в сутки) [22]. При лечении тетрациклином нормализация показателей водородного дыхательного теста и субъективное улучшение самочувствия больных по данным клинического рандомизированного исследования наступали менее чем у 1/3 пациентов и только на 7-е сутки [21]. В клинических исследованиях, в которых применяли норфлоксацин и амоксициллин, не отмечено значимого улучшения показателей дыхательных проб, хотя значительно уменьшалась выраженность диарейного синдрома [6]. Следует признать, что до сих пор недостаточно данных и о положительных результатах лечения неомицином, ко-тримоксазолом, левофлоксацином, гентамицином.

В настоящее время предпочтение отдают невсасывающимся антибиотикам/антисептикам

(рифаксимин) [20, 38, 69]. Так, применение рифаксимиона привело к купированию клинических проявлений СИБР у 33–92% пациентов и редукции СИБР у 84% пациентов с СРК [54]. Однако до сих пор отсутствует убедительная научная база, которая бы подтверждала высокую эффективность рифаксимиона при СИБР, как это наблюдается при диарее путешественников и печеночной энцефалопатии [35]. Большая часть исследований характеризуется либо коротким периодом либо небольшим количеством наблюдений [13]. Безусловным достоинством невсасывающихся АС является отсутствие системных нежелательных явлений, а недостатками – необходимость применения в достаточно высоких дозах, значительная продолжительность лечения и соответственно высокая стоимость. Длительность курса лечения АС составляет от 7 до 14 дней, как правило, требуются повторные курсы. Получены также сведения о высокой частоте возникновения рецидивов СИБР: примерно у 44% пациентов в течение 9 мес после окончания успешно проведенного лечения рифаксиминем вновь появились характерные симптомы [39].

Существует и другой подход к лечению СИБР – применение различных адсорбентов, особенно благодаря способности к элиминации эндотоксина, что немаловажно при СИБР, учитывая его патогенез. Наиболее оправдано применение сорбентов коротким курсом (до 10 дней) с последующим назначением пребиотических препаратов [3].

Одним из способов коррекции СИБР является также терапия про- и пребиотиками, которые, оказывая разнообразные положительные воздействия на макроорганизм, могут обладать антагонистической активностью относительно некоторых представителей условно-патогенной микрофлоры [58], однако ограниченность доказательной базы в отношении СИБР [26, 70, 77] не позволяет рекомендовать только их с целью лечения.

Очевидно, что необходим комплексный подход к лечению СИБР. В связи с этим весьма своевременным становится поиск препаратов, которые обладали бы и сорбционной, и пребиотической, и антагонистической активностью, поддерживая определенный уровень микробного внутрикишечного гомеостаза, обеспечивая пролонгированный эффект от терапии.

Единственным в своем роде по составу и свойствам в линейке пребиотиков можно считать препарат на основе псиллиума (подорожник овальный) «Мукофальк» [1]. Псиллиум, являясь полностью натуральным источником пищевых волокон, совершенно уникален по своему составу. Его пищевые волокна представлены тремя фракциями, каждая из которых способна обеспечить лечебный эффект: объемная не ферментируемая бактериями фракция А (30%), гельформирующая фракция В (55%) – частично ферментируемая фракция, обеспечивающая образование слизи, фракция С (15%) – быстро ферментируемая кишечными бактериями, при распаде образуются короткоцепочечные жирные кислоты, являющиеся энергетическим субстратом для нормальной микрофлоры и клеток эпителия кишечника [1]. Ферментация волокон сопровождается снижением уровня pH, что способно предотвращать избыточный рост микрофлоры [4, 18, 56]. Кроме того, доказаны энтеросорбционные свойства псиллиума, реализующиеся при функциональной [59, 84] и инфекционной диарее, вызванной *Salmonella enteritidis* и энтеротоксигенной *Escherichia coli* [5, 29]. Способность мукофалька к сорбции *S. enteritidis* и *E. coli* O75 была недавно воспроизведена в эксперименте [4], что подтверждает результаты клинических исследований [5, 29].

Благодаря многокомпонентному составу, обеспечивающему разнообразие эффектов, мукофальк рассматривают как один из потенциальных препаратов

для лечения СИБР. Сорбирующие эффекты позволяют элиминировать лишнюю микрофлору и ее токсины из тонкой кишки, закисление pH в ней будет обеспечивать бактериостатический эффект, нормализация моторики кишечника и пребиотические эффекты в толстой кишке могут свести к минимуму вероятность ретроградной транслокации ее микрофлоры. Благодаря особенностям механизмов действия псиллиума мукофальк может представлять интерес как препарат для апробации в клинических исследованиях при лечении больных СИБР. При использовании же препарата в рутинной практике в течение последних лет он хорошо зарекомендовал себя как средство, уменьшающее выраженность клинических проявлений СИБР,

что позволяет использовать его в дальнейшем.

Прогноз

Прогноз при СИБР, как правило, благоприятный и определяется тем фоновым заболеванием, которое способствовало контаминации тонкой кишки. Персистенция факторов, способствующих развитию СИБР, неминуемо будет приводить к рецидивам, частота возникновения которых, как мы уже отмечали, достигает 44% и более. Известные факторы риска развития рецидива СИБР – пожилой возраст (ОР 1,1) и аппендэктомия в анамнезе (ОР 5,9) [39].

Заключение

В практической гастроэнтерологии сложилась противоречивая ситуация относительно понимания СИБР: мы довольно близки к осознанию проблемы и применяем эмпирические схемы лечения, но в то же время лишены возможности осуществлять объективную диагностику этого синдрома в рутинной практике. Результаты разрозненных открытых исследований с использованием антибактериальных препаратов, энтеросорбентов, пробиотиков, препаратов пищевых волокон позволяют практикующему врачу корректировать тактику лечения больных с СИБР – применять комбинированные схемы и/или препараты, сочетающие в себе несколько свойств.

Список литературы

1. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон: Методическое пособие. – М.: 4ТЕ Арт, 2010. – 48 с.
2. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
3. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Синдром избыточного бактериального роста // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2010. – №5. – С. 63–68.
4. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2011. – № 2. – С. 35–39.
5. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Е.И., Миноранская Н.С. Опыт применения Мукофалька в лечении сальмонеллеза // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2011. – № 4. – С. 36–39.
6. Attar A., Flourié B., Rambaud J.C. et al. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 117. – P. 794–797.
7. Barrett J.S., Canale K.E., Geary R.B. et al. Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome // Wld J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14 (32). – P. 5020–5024.
8. Bauer T.M., Steinbrückner B., Brinkmann F.E. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 2962–2967.

9. Bauer T.M., Schwacha H., Steinbrückner B. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 2364–2370.
10. Bellot P., Francés R., Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications // Liver Int. – 2013. – Vol. 33(1). – P. 31–39.
11. Berthold H.K., Schober P., Scheurlen C. et al. Use of the lactose-¹³C ureide breath test for diagnosis of small bowel bacterial overgrowth: comparison to the glucose hydrogen breath test // J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 44. – P. 944–951.
12. Bohm M., Siwiec R.M., Wo J.M. Diagnosis and management of small intestinal bacterial overgrowth // Nutr. Clin. Pract. – 2013. – Vol. 28(3). – P. 289–299.
13. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // Wld J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 28. – P. 2978–2990.
14. Bustillo I., Larson H., Saif M.W. Small intestine bacterial overgrowth: an underdiagnosed cause of diarrhea in patients with pancreatic cancer // JOP. – 2009. – Vol. 10. – P. 576–578.
15. Camp J.G., Kanther M., Semova I., Rawls J.F. Patterns and scales in gastrointestinal microbial ecology // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136. – P. 1989–2002.
16. Castiglione F., Rispo A., Di Girolamo E. et al. Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 18. – P. 1107–1112.
17. Chang C.S., Chen G.H., Lien H.C., Yeh H.Z. Small intestine dysmotility and

bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis // Hepatology. – 1998. – Vol. 28. – P. 1187–1190.

18. Cherrington C.A., Hinton M., Pearson G.R., Chopra I. Short-chain organic acids at pH 5,0 kill *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. without causing membrane perturbation // J. Appl. Bacteriol. – 1991. – Vol. 70(2). – P. 161–165.

19. 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.

20. Cuoco L., Salvagnini M. Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin // Minerva Gastroenterol. Dietol. – 2006. – Vol. 52. – P. 89–95.

21. Di Stefano M., Malservisi S., Veneto G. et al. Rifaximin versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 14. – P. 551–556.

22. Di Stefano M., Miceli E., Missanelli A. et al. Absorbable vs. non-absorbable antibiotics in the treatment of small intestine bacterial overgrowth in patients with blind-loop syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21. – P. 985–992.

23. Dibaise J.K., Young R.J., Vanderhoof J.A. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 4. – P. 11–20.

24. Fan X., Sellin J.H. Review article: Small intestinal bacterial overgrowth, bile acid malabsorption and gluten intolerance as possible causes of chronic watery diarrhoea // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 29. – P. 1069–1077.

25. 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.
26. Gabrielli M., Lauritano E.C., Scarpellini E. et al. Bacillus clausii as a treatment of small intestinal bacterial overgrowth // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 1327–1328.
27. Gasbarrini A., Lauritano E.C., Gabrielli M. et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – Vol. 25. – P. 237–240.
28. Ghoshal U.C., Ghoshal U., Misra A., Choudhuri G. Partially responsive celiac disease resulting from small intestinal bacterial overgrowth and lactose intolerance // *BMC. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 4. – P. 10.
29. Hayden U.L., McGuirk S.M., West S.E., Carey H.V. Psyllium improves fecal consistency and prevents enhanced secretory responses in jejunal tissues of piglets infected with ETEC // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol. 43 (11). – P. 2536–2541.
30. Iebba V., Nicoletti M., Schippa S. Gut microbiota and the immune system: an intimate partnership in health and disease // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 25(4). – P. 823–833.
31. Jun D.W., Kim K.T., Lee O.Y. et al. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – Vol. 55(5). – P. 1465–1471.
32. 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.
33. Kerckhoffs A.P., Visser M.R., Samsom M. et al. Critical evaluation of diagnosing bacterial overgrowth in the proximal small intestine // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 42. – P. 1095–1102.
34. Khoshini R., Dai S.C., Lezcano S., Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth // *Dig. Dis. Sci.* – 2008. – Vol. 53. – P. 1443–1454.
35. Koo H.L., DuPont H.L. Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 26(1). – P. 17–25.
36. Krauss N., Schuppan D. Monitoring nonresponsive patients who have celiac disease // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2006. – Vol. 16. – P. 317–327.
37. Lata J., Stiburek O., Kopacova M. Spontaneous bacterial peritonitis: a severe complication of liver cirrhosis // *Wld J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 5505–5510.
38. Lauritano E.C., Gabrielli M., Lupascu A. et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22. – P. 31–35.
39. Lauritano E.C., Gabrielli M., Scarpellini E. et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 2031–2035.
40. Lewis S.J., Franco S., Young G., O'Keefe S.J. Altered bowel function and duodenal bacterial overgrowth in patients treated with omeprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 10. – P. 557–561.
41. Lin H.C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – P. 852–858.
42. Lo W.K., Chan W.W. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 11(5). – P. 483–490.
43. Lupascu A., Gabrielli M., Lauritano E.C. et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22. – P. 1157–1160.
44. Malik B.A., Xie Y.Y., Wine E., Huynh H.Q. Diagnosis and pharmacological management of small intestinal bacterial overgrowth in children with intestinal failure // *Can. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 25(1). – P. 41–45.
45. Mancilla A.C., Madrid S.A.M., Hurtado H.C. et al. Small intestine bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis // *Rev. Med. Chil.* – 2008. – Vol. 136(8). – P. 976–980.
46. Mann N.S., Limoges-Gonzales M. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome // *Hepatogastroenterology.* – 2009. – Vol. 56. – P. 718–721.
47. Nancey S., Moussata D., Roman S. et al. A positive breath hydrogen test does not predict the occurrence of a spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites // *Digestion.* – 2009. – Vol. 79(4). – P. 252–258.
48. Nelis G.F., Vermeeren M.A., Jansen W. Role of fructose-sorbitol malabsorption in the irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* – 1990. – Vol. 99. – P. 1016–1020.
49. Nucera G., Gabrielli M., Lupascu A. et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 21. – P. 1391–1395.
50. Pande C., Kumar A., Sarin S.K. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1273–1281.
51. Parodi A., Capurso G., Perri F. et al. H₂-breath testing for small-intestinal bacterial overgrowth // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29 (Suppl. 1). – P. 18–22.
52. 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. – P. 3503–3506.
53. 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. – P. 412–419.
54. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS // *Exp. Opin. Invest. Drugs.* – 2009. – Vol. 18(3). – P. 349–358.
55. Preidis G.A., Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136. – P. 2015–2031.
56. Prohászka L., Jayarao B.M., Fábián A., Kovács S. The role of intestinal volatile fatty acids in the Salmonella shedding of pigs // *Zentralbl Veterinarmed. B.* – 1990. – Vol. 37(8). – P. 570–574.
57. Quera R., Quigley E., Madrid A. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal // *Rev. Med. Chile.* – 2005. – Vol. 133. – P. 1361–1370.
58. Quigley E.M. Bacteria: a new player in gastrointestinal motility disorders-infections, bacterial overgrowth, and probiotics // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* – 2007. – Vol. 36. – P. 735–748.
59. Qvitzau S., Matzen P., Madsen P. Treatment of chronic diarrhea: loperamide versus ispaghula husk and calcium // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1988. – Vol. 23(10). – P. 1237–1240.
60. Ratuapli S.K., Ellington T.G., O'Neill M.T. et al. Proton pump inhibitor therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107(5). – P. 730–735.
61. Rawls J.F. Special issue: gut microbial communities in health and disease // *Gut Microbes.* – 2012. – Vol. 3(4). – P. 277–278.
62. Riordan S.M., McIver C.J., Walker B.M. et al. The lactulose breath hydrogen test and small intestinal bacterial overgrowth // *Am. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 91. – P. 1795–1803.
63. Rubio-Tapia A., Barton S.H., Rosenblatt J.E., Murray J.A. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 43. – P. 157–161.
64. Saad R., Chey W. Breath Tests for gastrointestinal disease: the real deal or just a lot of hot air? // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133. – P. 1763–1766.
65. Sabaté J.M., Jouët P., Harnois F. et al. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis // *Obes. Surg.* – 2008. – Vol. 18. – P. 371–377.
66. Sajjad A., Mottershead M., Syn W.K. et al. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22. – P. 291–299.
67. Sánchez E., Casafont F., Guerra A. et al. Role of intestinal bacterial overgrowth and intestinal motility in bacterial translocation in experimental cirrhosis // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2005. – Vol. 97(11). – P. 805–814.
68. 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.
69. Scarpignato C., Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic //

Digestion. – 2006. – Vol. 73 (Suppl. 1). – P. 13–27.

70. Schiffrin E.J., Parlesak A., Bode C. et al. Probiotic yogurt in the elderly with intestinal bacterial overgrowth: endotoxaemia and innate immune functions // Br. J. Nutr. – 2009. – Vol. 101. – P. 961–966.

71. Serban D.E. The gut microbiota in the metagenomics era: sometimes a friend, sometimes a foe // Roum. Arch. Microbiol. Immunol. – 2011. – Vol. 70(3). – P. 134–140.

72. 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.

73. Simon G.L., Gorbach S.L. The human intestinal microflora // Dig. Dis. Sci. – 1986. – Vol. 31. – P. 147–162.

74. Simrén M., Stotzer P.O. Use and abuse of hydrogen breath tests // Gut. – 2006. – Vol. 55. – P. 297–303.

75. Spinucci G., Guidetti M., Lanzoni E., Pironi L. Endogenous ethanol production in a patient with chronic intestinal pseudoobstruction and small intestinal bacterial overgrowth // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 18. – P. 799–802.

76. Steed H., Macfarlane G.T., Blackett K.L. et al. Bacterial translocation in cirrhosis is not caused by an abnormal small bowel gut microbiota // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2011. – Vol. 63(3). – P. 346–354.

77. Stotzer P.O., Blomberg L., Conway P.L. et al. Probiotic treatment of small intestinal bacterial overgrowth by *Lactobacillus fermentum* KLD // Scand. J. Infect. Dis. – 1996. – Vol. 28. – P. 615–619.

78. Stotzer P.O., Kilander A.F. Comparison of the 1-gram (14)C-Dxylose breath test and the 50-gram hydrogen glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth // Digestion. – 2000. – Vol. 61. – P. 165–171.

79. Tlaskalová-Hogenová H., Stěpanková R., Kozáková H. et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases // Cell Mol. Immunol. – 2011. – Vol. 8. – P. 110–120.

80. Toskes P. Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract // Adv. Int. Med. – 1993. – Vol. 38. – P. 387–407.

81. Trespi E., Ferrieri A. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis // Curr. Med. Res. Opin. – 1999. – Vol. 15. – P. 47–52.

82. Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98. – P. 839–843.

83. Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M., Elisei W. Assessment of small intestinal bacterial overgrowth in uncomplicated acute diverticulitis of the colon // Wld J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11. – P. 2773–2776.

84. Washington N., Harris M., Musselwhite A., Spiller R.C. Moderation of lactulose-induced diarrhea by psyllium: effects on motility and fermentation // Am. J. Clin. Nutr. – 1998. – Vol. 67(2). – P. 317–321.

85. Wigg A.J., Roberts-Thomson I.C., Dymock R.B. et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // Gut. – 2001. – Vol. 48. – P. 206–211.

86. Wu W.C., Zhao W., Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats // Wld J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14. – P. 313–317.

87. 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.