

# СИБР И ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ:

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ

В работе рассмотрены основные аспекты патогенеза и частота встречаемости СИБР в тонкой кишке у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с персистенцией *H. pylori*; влияние СИБР на клинические проявления. Диагностика осуществлялась методом водородного дыхательного теста с лактулозой. Исследование установило, что СИБР у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*, встречается в 62%, изменяет клиническую картину, пролонгируя симптомы желудочной диспепсии, провоцирует развитие симптомов кишечной диспепсии, требует для достижения ремиссии (клинической и эндоскопической) большей продолжительности лечения. Это служит основанием для его лечения.

**Ключевые слова:** синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *H. pylori*, водородные дыхательные тесты, лечение.

O.N. MINUSHKIN, MD, Prof., Y.S. SKIBINA, T.B. TOPCHYI, PhD in medicine, N.V. LVOVA  
 Central State Medical Academy of the Russian Federation President Affairs Management, Moscow  
 SBBOS AND PEPTIC ULCER DISEASE: EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS, INFLUENCE ON CLINICAL MANIFESTATIONS AND THERAPEUTIC APPROACHES

The paper discusses the main aspects of the pathogenesis and incidence of SBBOS in the small intestine in patients with peptic ulcer of the duodenum associated with persistence of *H. pylori*; the effect of SBBOS on clinical manifestations. Diagnosis was made using the hydrogen breathing test with lactulose. The study found that SBBOS in patients with peptic ulcer associated with *H. pylori* is found in 62% and modifies the clinical pattern, prolonging the symptoms of gastric dyspepsia, provokes development of symptoms of intestinal dyspepsia, requires longer duration of treatment to achieve remission (clinical and endoscopic). This is the basis for its treatment.

**Keywords:** small bowel bacterial overgrowth syndrome (SBBOS), peptic ulcer duodenum associated with *H. pylori*, hydrogen breathing tests, treatment.

### ВВЕДЕНИЕ

Кишечный микробиоценоз представляет собой высокоорганизованную экосистему, реагирующую качественными и количественными сдвигами на динамическое состояние организма человека в различных условиях жизнедеятельности. Кишечный микробиоценоз различен по своему составу в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Так, в норме в проксимальных отделах тонкой кишки содержание бактерий не превышает  $10^4$ – $10^5$  КОЕ в 1 мл аспирата. Содержание анаэробных бактерий в ЖКТ последовательно увеличивается по направлению к дистальному отделу. Нарушение баланса кишечной микробиоты, как количественное, так и качественное, может влиять на состояние желудочно-кишечного тракта. Одним из таких нарушений является синдром избыточного бактериального роста (СИБР) [2].

Патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки микрофлорой, поступающей из верхних отделов ЖКТ (или верхних дыхательных путей) или вследствие ретроградной транслокации микробиоты толстой кишки, которое сопровождается диареей, мальабсорбцией, в первую очередь жиров и витамина  $B_{12}$ , и нарушающее функциональную активность органов желудочно-кишечного тракта, называется синдромом избыточного бактериального роста –

СИБР (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome – SIBO).

Микробиологическим критерием избыточного роста бактерий в тонкой кишке является наличие микроорганизмов (кишечная палочка и штаммы облигатных анаэробов: бактероидов, клостридий и др.) в концентрации более  $10^5$  колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл аспирата из тощей кишки [1].

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ СИБР

В настоящее время описан широкий круг факторов, способствующих развитию СИБР. К наиболее известным патогенетическим факторам относят:

- Ахлоргидрию различного генеза (атрофия слизистой оболочки желудка, длительное использование ингибиторов протонной помпы, состояние после гастрэктомии или резекции желудка, что приводит к снижению или ослаблению кислотного барьера, препятствующего проникновению микробной флоры верхних отделов «кишечной трубки» и легких в тонкую кишку) [11, 14, 15].

- Хронические заболевания печени в стадии цирроза с нарушением внешнесекреторной функции (нарушение желчеобразования) и хронические заболевания поджелудочной железы с внешнесекреторной недостаточностью. Эти функциональные расстройства изменяют среду

обитания и способствуют миграции микробной флоры в верхние отделы тонкой кишки [3, 7–9].

■ Функциональная или органическая несостоятельность илеоцекального клапана (воспалительные, опухолевые процессы, ослабляющие, снижающие барьер для транслокации толстокишечной флоры в дистальные отделы тонкой кишки) [1, 4].

■ Органические и функциональные заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушениями моторики тонкой и толстой кишки с преобладанием гипокинеза, явлениями хронического тонко- и толстокишечного стаза [3, 5, 6, 18, 19, 26].

■ Хронические заболевания, сопровождающиеся иммунодефицитом (алкоголизм, СПИД, состояния, развивающиеся в процессе длительного лечения цитостатиками и т. д.) [12, 19, 27].

■ Антибиотикотерапия [1].

Таким образом, в патогенезе СИБР участвуют следующие механизмы:

- снижение защитной функции кислотного барьера желудка;
- снижение бактерицидного эффекта желчи и секрета поджелудочной железы;
- несостоятельность тонической функции илеоцекального клапана;
- длительное нахождение нутриентов в просвете тонкой кишки;
- рефлюкс-илеит [23].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Проблема выявления СИБР обусловлена тем, что пациенты с этой патологией часто не обращаются к врачу, а рутинные клинические методы исследования не способны выявить данный синдром. Кроме того, СИБР может протекать бессимптомно либо сопровождаться неспецифическими симптомами, в формировании которых участвует основное заболевание.

В настоящее время частота распространенности СИБР среди взрослого населения остается не до конца изученной, однако существует ряд исследований, результаты которых демонстрируют средние показатели выявления СИБР (20% здоровых лиц) [4, 11–13].

Частота встречаемости СИБР у больных с различной патологией широко варьирует в зависимости от основного заболевания:

- 1) у пациентов с ахлоргидрией различного генеза частота встречаемости СИБР колеблется в пределах 26–75% [11, 12, 14, 15];
- 2) у пациентов с хронической внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы частота встречаемости СИБР варьирует в диапазоне 34–92% [7–9, 12];
- 3) у пациентов с органическими и функциональными заболеваниями кишечника частота выявления СИБР достигает 88 и 78% соответственно [5, 6, 12, 19, 26];
- 4) у пациентов с хроническими заболеваниями, сопровождающимися иммунодефицитом, СИБР встречается в 30–50% случаев [12, 27, 28].

Таким образом, представленные данные показывают, что любое нарушение процессов пищеварения, всасывания, перистальтики или иммунной защиты (в 40–99% случаев) может сопровождаться изменением микрофлоры кишечника [1].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

СИБР характеризуется различными неспецифическими проявлениями, наслаивающимися на проявления основного заболевания. Типичные клинические проявления – боли в животе, метеоризм, осмотическая диарея, которая купируется или уменьшается после 24–48-часового голодания, и секреторная диарея, потеря массы тела, синдром мальдигестии и мальабсорбции, дисмоторика кишечника с запорами и диареей.

Характеризуя СИБР по клиническим проявлениям, в целом следует констатировать, что его течение может различаться: от бессимптомного до выраженного [1].

Поскольку СИБР имеет существенное влияние на течение тех заболеваний, которые его формируют, его своевременная диагностика имеет большое практическое значение.

## ДИАГНОСТИКА

Предположить наличие синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки можно на основании данных анамнеза, клинической картины и инструментальных данных. Верификация этого синдрома производится с помощью прямого и непрямого методов.

Прямым методом («золотым стандартом») диагностики СИБР является посев микрофлоры. Для этого необходима аспирация содержимого тонкой кишки с посевом аспирата. Бактериологическое исследование имеет ряд издержек, в том числе трудности анаэробного культивирования. Существует большая вероятность получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, требующих многократных повторений [16, 17].

Лучшей альтернативой посеву микрофлоры для диагностики СИБР в настоящее время является проведение водородных дыхательных тестов – неинвазивных, быстрых и сравнительно дешевых.

Водородные дыхательные тесты (ВДТ) основаны на способности кишечных бактерий метаболизировать различные вещества с получением не только метаболитов, но и водорода и/или метана, которые могут быть определены в выдыхаемом воздухе [20–22].

Наиболее используемыми являются водородные дыхательные тесты с глюкозой или с лактулозой. Преимущества теста с лактулозой включают: неограниченный доступ к бактериям всех отделов пищеварительного тракта (в отличие от глюкозы, которая позволяет оценить избыточный рост только в проксимальных отделах тонкого кишечника); высокую корреляцию между скоростью продукции водорода в пищеварительном тракте и скоростью выделения водорода легкими; четкое разграничение метаболической активности бактерий хозяина [24, 25].

## ЛЕЧЕНИЕ СИБР

Терапия пациентов с СИБР в первую очередь должна быть направлена на лечение основного заболевания, способствовавшего развитию СИБР [10]. Кроме того, должны быть проведены мероприятия, целью которых является устранение избыточного бактериального роста в тонкой кишке, восстановление нормального микробиоценоза кишечника, нормализация кишечного пищеварения. Ниже приведены основные принципы лечения СИБР:

### 1. Диетическая коррекция:

- использование продуктов, содержащих пищевые волокна, олигосахариды растений, культуры бактерий (например, бифидобактерии) или другие пребиотические компоненты (например, лактулоза).

### 2. Лечение основной патологии:

- коррекция моторно-секреторной функции ЖКТ;
- лечение заболеваний органов гепатобилиарного тракта (холекинетики, холеретики, в частности УДХК) и тонуса сфинктерного аппарата (мебеверин, тримебутин, гимекромон);
- лечение заболеваний поджелудочной железы (восполнение внешнесекреторной недостаточности ПЖ ферментными препаратами);
- лечение воспалительных заболеваний кишечника (препараты 5-АСК, глюкокортикоидные гормоны, комбинированная терапия).

### 3. Деконтаминация условно патогенной флоры:

- кишечные антисептики или невсасывающиеся антибиотики широкого спектра действия – рифаксимин, системные антибактериальные средства – метранидазол, цiproфлоксацин, доксициклин, препараты лактулозы, энтеросорбция и энтеропротекция (смектин, карболен и т. д.).

### 4. Восстановление зубиоза (применение про- и пребиотиков).

### 5. Дополнительные лечебно-профилактические мероприятия: коррекция местного и системного иммунитета (комплексные иммунные препараты и рекомбинантные пробиотики).

## ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

- установить частоту выявления СИБР у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*;
- установить факторы, способствующие развитию СИБР;
- оценить клиническую симптоматику СИБР и его влияние на течение язвенной болезни;
- оценить некоторые лечебные подходы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Обследовано 50 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с персистенцией *H. pylori*: мужчин – 29 человек (58%), женщин – 21 человек (42%):

- средний возраст пациентов составил 49,1 года (от 18 до 76 лет),

- средняя продолжительность болезни у 26 человек (52%) 14,4 года (от 3 лет до 42 лет),

- впервые выявленная язвенная болезнь – 24 человека (48%).

Изучение клинической картины язвенной болезни показало наличие у пациентов следующих основных симптомов: 46/50 человек (92%) предъявляли жалобы на дискомфорт и боли в животе; 15/50 человек (30%) – изжогу; 14/50 человек (28%) – тошноту; 12/50 человек (24%) – отрыжку, около 70% имели проявления кишечной диспепсии (метеоризм, урчание, расстройство стула – с преобладанием запоров).

2. Наличие СИБР у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, устанавливалось путем проведения водородного дыхательного теста с лактулозой с использованием анализатора Gastrolyzer. Тест считался положительным при повышении уровня водорода от исходного более 10 ppm в первый час исследования.

Всем больным проводилась эрадикационная терапия:

- по стандартной схеме: ИПП в полной дозе в течение 10 дней + 2 антибиотика (Клацид – 1 г/сут и Амоксициллин – 2 г/сут в течение 10 дней);

- последовательной схеме: ИПП в полной дозе в течение 10 дней + Клацид – 1 г/сут в течение 5 дней, затем Амоксициллин – 2 г/сут в течение 5 дней.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Установление СИБР по данным водородного дыхательного теста с лактулозой:

- из 50 изученных больных СИБР установлен у 31, что составило 62%;

- из 24 больных с впервые выявленной язвой СИБР установлен у 12, что составило 50%, а от всей группы это составило 38,71%.

Основную группу больных, страдавших язвенной болезнью, составили пациенты, длительно болевшие и неоднократно получавшие лечение препаратами из группы блокаторов желудочной секреции, а это является фактором, снижающим 1-й кислотный барьер для формирования СИБР и заселения проксимальных отделов тонкой кишки микробной флорой (легкие, пищевод, ротоглотка). Показательной в этом отношении является группа с впервые выявленной язвой, но они в разные сроки страдали антральным *H.p.*-ассоциированным гастритом, который и можно рассматривать как первичное заболевание, формирующее СИБР, тем более что и в лечении подобных форм гастрита (а это, как правило, гиперсекреторные формы) использовались блокаторы желудочной секреции [29].

2. Влияние проведенного эрадикационного лечения на динамику СИБР и на больных, у которых СИБР не фиксировался:

- Эрадикационное лечение проводилось по принятым на сегодняшний день схемам: в качестве ИПП использовали Омез (20 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) и два антибиотика: Клацид 1,0 г/сут и Амоксициллин 2,0 г/сут,

**Таблица 1. Состав микрофлоры разных биоптатов ЖКТ**

Биотоп	Количество	Видовой состав – основные представления
Ротовая полость	10 <sup>9</sup> КОЕ/мл слюны	Стрепто-, стафилококки, актиномицеты, эу-, лакто-, фузобактерии и др.
Желудок	10 <sup>2</sup> –10 <sup>3</sup> КОЕ/мл желудочного сока	Лактобактерии, кокки, грибы, пилорический хеликобактер
Тонкая кишка, проксимальные отделы	10 <sup>3</sup> –10 <sup>4</sup> КОЕ/мл кишечного содержимого	Лактобактерии, бактероиды, аэробные и анаэробные кокки
Тонкая кишка, дистальные отделы	10 <sup>8</sup> –10 <sup>9</sup> КОЕ/мл кишечного содержимого	Лактобактерии, кокки, бифидобактерии, бактероиды и др.
Толстая кишка	10 <sup>11</sup> –10 <sup>12</sup> КОЕ/мл фекалий	Бифидобактерии, бактероиды, лактобактерии, энтерококки, эу-, фузобактерии, эшерихии, клостридии, протей, грибы и др.

также в течение 10 дней. Больные были разделены на 2 подгруппы (1-я – 25 больных получали лечение по обычной схеме; 2-я – 25 больных антибактериальное лечение получали по последовательной схеме – по 5 дней каждый антибиотик).

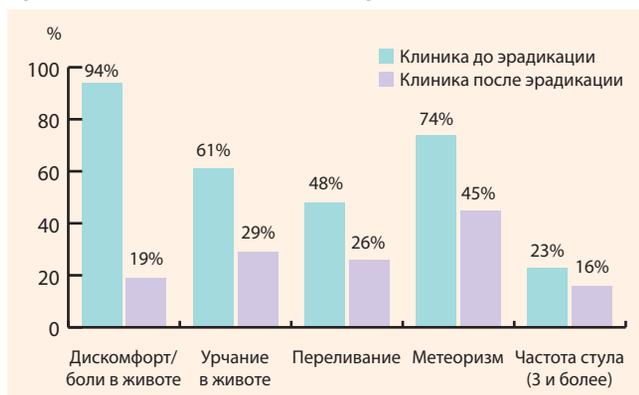
Общий процент достигнутой эрадикации составил 86%. Полное рубцевание язв было достигнуто за 4 недели.

■ У больных с язвенной болезнью и исходно установленным СИБР после эрадикации он купирован у 44% больных, сохранился у 18% больных; с исходно отсутствующим СИБР – он развился у 24% больных.

Подводя итог эрадикационного лечения, следует признать, что при использовании антибиотиков у больных язвенной болезнью на фоне блокады желудочной секреции микробная флора человека ведет себя по-разному: у половины больных СИБР купируется, у 24% формируется и у 18% сохраняется с четкой тенденцией к нарастанию его интенсивности. Ведущим компонентом в формировании СИБР является блокада желудочной секреции, снижающая 1-й барьер в транслокации микробной флоры сверху вниз. Антибиотики, которые входят в схему эрадикационного лечения при достаточной чувствительности флоры, формирующей СИБР, участвуют в его купировании.

### 3. Влияние СИБР на клинические проявления болезни

Клинические проявления, их выраженность и динамика после эрадикации у больных язвенной болезнью с СИБР представлены на *рисунке*.

**Рисунок. Динамика клинических проявлений у пациентов с СИБР до и после эрадикации****Таблица 2. Состав микрофлоры разных биоптатов дыхательных путей**

Биотоп	Видовой состав – основные представления
Нос, зев	Резидентная микрофлора: коринебактерии (дифтероиды), нейссерии, коагулазоотрицательные стафилококки, бета-гемолитические стрептококки
	Транзиторная микрофлора: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichiacoli</i> , бета-гемолитические стрептококки
Глотка	Резидентная микрофлора: нейссерии, дифтероиды и гемолитические стрептококки, энтерококки, микоплазмы, коагулоотрицательные стафилококки, моракселлы, бактероиды, боррелии, трепонема, актиномицеты

Анализ динамики клинических проявлений на фоне сочетания язвенной болезни с сопутствующим СИБР показывает, что за 10 дней лечения с использованием полной дозы ингибиторов протонной помпы и двух антибиотиков как в стандартной, так и в последовательной схеме купирование клинического симптомокомплекса не произошло. Причем более чем у половины больных сохранилась кишечная диспепсия с учащением стула до трех и более раз и изменением характера стула (он стал неоформленным), у остальных больных усугубился запор. Средние сроки рубцевания язв составили 28 дней, причем те или иные клинические проявления, в частности симптомы кишечной диспепсии, сохранялись весь период лечения, значительно уменьшившись в интенсивности.

### 4. Лечение больных с сохранившимся СИБР

Эту группу составил 21 больной. Из литературных источников известно, что та микрофлора, которая проникает (после снятия «кислотного барьера» желудка) из ротоглотки и легких, отличается от той, которая представлена в разных биотопах желудочно-кишечного тракта. Состав микрофлоры разных биотопов ЖКТ и дыхательных путей представлен в *таблицах 1 и 2* [4].

Эти данные дали нам основание использовать в лечении препарат бисептол (480 мг в таблетке), спектр действия которого включает микробную флору из легких. Препарат имеет 2 преимущества: а) ценовое, б) к нему не описаны резистентные формы.

Терапию бисептолом получали 12 больных в суточной дозе 1 920 мг (4 таблетки); 9 больных получали лечение рифаксимином в суточной дозе 800 мг. Лечение прово-

дилось в течение 7 суток. Эффективность лечения составила 91,67% (11 больных) для бисептола; для рифаксимина – 100% (9 больных). Купирование СИБР сопровождалось купированием клинических проявлений. У больного без достигнутого эффекта лечение было продолжено до 10 дней с эффектом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

У больных, длительно страдающих язвенной болезнью, СИБР выявляется в 62% случаев. Значительную роль в его развитии играет использование блокаторов желудочной секреции. Подтверждением этой точки зрения является достаточно частое выявление СИБР у больных с впервые установленной язвой. Все больные этой группы имели *H.p.*-ассоциированный гастрит с повышенной желудочной секрецией, и все больные получали блокаторы желудочной секреции (ИПП) в периоды обострений. Этот факт заставляет поставить вопрос о максимально коротких курсах лечения ИПП и, может быть, отказаться от профилактики обострения язвы с использованием полной дозы препаратов, сохраняя «кислотный барьер», препятствующий транслокации микробной флоры из легких в тонкую кишку. Так как СИБР утяжеляет клиническое течение язвы и гастрита, его диагностика должна осущест-

вляться как можно раньше, а водородный дыхательный тест должен быть введен в стандарты исследования больных хроническим гастритом и язвой.

В настоящем исследовании изучена эффективность бисептола в лечении СИБР. Его эффективность оказалась очень высокой, а ценовые преимущества значительны. Препарат бисептол, исходя из этих достоинств, также должен быть введен в стандарты лечения СИБР.

## ВЫВОДЫ

1. Частота выявления СИБР у больных язвенной болезнью составила 62%.
2. Установлена зависимость развития СИБР от длительности болезни.
3. СИБР утяжеляет и пролонгирует симптоматику язвы, удлиняет сроки рубцевания. К специфическим симптомам могут быть отнесены симптомы «кишечной диспепсии».
4. Эрадикация *H. pylori* как купирует, так и вызывает развитие СИБР; ее проведение должно контролироваться выполнением водородного дыхательного теста.
5. У больных, которые получают ИПП, снижающие кислотный защитный барьер, может развиваться СИБР. Это требует контроля и своевременного лечения.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста: определение, современные подходы к диагностике и лечебной коррекции. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*, 2012, 2: 45-49.
2. Miazga A, Osinski M, Cichy W, Zaba R. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO. *Advances in Medical Sciences*, 2015 March, 60(1): 118-124.
3. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Синдром избыточного бактериального роста. *РЖГТК*, 2010, 20(5): 63-68.
4. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника. Взгляд на проблему. *Фарматека*, 2009, 2.
5. Carrara M, Desideri S, Azzurro M, Bulighin GM et al. Small intestine bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2008 May-Jun, 12(3): 197-202.
6. Lin H.C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA*, 2004 Aug 18, 292(7): 852-8.
7. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Jun 15, 29(12): 1273-81.
8. Mancilla AC, Madrid AM, Hurtado HC, Orellana BC, Pena ZM, Tobar AE, et al. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal en pacientes con pancreatitis crónica. *Rev Med Chile*, 2008, 136: 976-80.
9. Trespi E, Ferrieri A. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis. *Curr Med Res Opin*, 1999, 15: 47-52.
10. Bures J, Cyraný J, Kohoutová D et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Wld J. Gastroenterol.*, 2010, 28: 2978-2990.
11. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010 Jun, 8(6): 504-8.
12. Grace E, Shaw C, Whelan K & Andreyev HJN. Review article: small intestinal bacterial overgrowth – prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Oct, 38(7): 674-88.
13. Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*, 2007, 56: 802-808.
14. Jacobs C, Coss Adame E, Attaluri A, Valestin J, Rao SSC. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013, 37: 1103-11.
15. Compare D, Pica L, Rocco A, De Giorgi F, Cuomo R, Sarnelli G, et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *Eur J Clin Invest*, 2010, 41: 380-6.
16. Singh VV, Toskes PP. Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Curr. Treat. Options. Gastroenterol.*, 2004, 7(1): 19-28.
17. Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. *Dig. Dis.*, 2007, 25: 237-240
18. Василенко В.В. Дисбактериоз – синдром раздраженного кишечника: эссе-анализ проблемы. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, 2000, 6: 10-13.
19. Bratten JR, Spanier J, Jones MP. Lactulose breath testing does not discriminate patients with irritable bowel syndrome from healthy controls. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 958-63.
20. Braden B. Methods and functions: Breath tests. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2009, 23(3): 337-352.
21. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G et al. Methodology and indications of H2 breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment. Pharma col. Therapeut.*, 2009, 29(suppl. 1): 1-49.
22. Hamilton L.H. Breath tests and gastroenterology. 2<sup>nd</sup> ed. Milwaukee, WI, USA: Quintron Instrument company, 1998.
23. Передерий В.Г., Козлов В.А., Сизенко А.К., Швец О.В. Синдром избыточного бактериального роста: от микробиологии до лечения. *Сучасна гастроентерологія*, 2011, 1(57): 124-130.
24. Levitt MD, Bond JHr. Volume, composition, and source of intestinal gas. *Gastroenterology*, 1970, 59: 921-929.
25. Levitt MD, Donaldson RM. Use of respiratory hydrogen (H2) excretion to detect carbohydrate malabsorption. *J. Lab. Clin. Med.*, 1970, 75: 937-945.
26. Ibanez P, Pimentel M, Melmed GY, Ippoliti A. Fatigue and abdominal bloating predict small intestinal bacterial overgrowth in patients with ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology*, 2008, 134: A-350.
27. G. M. Smith, I. M. Chesner, P. Asquith, and M. J. Leyland. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Journal of Clinical Pathology*, vol. 43, no. 1, pp. 57-59, 1990.
28. Chave JPI, Thorens JJ, Frohlich FF, Gonvers JJ, Glauser MPM, Bille JJ, et al. Gastric and duodenal bacterial colonization in HIV-infected patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol*, 1994, 89: 2168-71.
29. Логинов В.А., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста: некоторые аспекты клиники и диагностики. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 2013, 4.
30. Минушкин О.Н., Кручинина М.А. Синдром избыточного бактериального роста у больных дивертикулярной болезнью толстой кишки. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 2014, 1.