

УДК 616.341-008.87

О.В. Томаш, Е.В. Щукина, Б.А. Пивнев, Л.А. Томаш, П.А. Алёшечкин, А.В. Сибилёв

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Определение, эпидемиология

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР; англ. small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) – патологическое состояние, характеризующееся количественными и качественными нарушениями состава тонкокишечной микрофлоры с возможным развитием мальабсорбции ряда нутриентов и соответствующих клинических симптомов. В соответствии с рекомендациями American College of Gastroenterology 2020 года СИБР определяется как клинический синдром с гастроинтестинальными проявлениями, в основе которых лежит избыточное количество бактерий в тонкой кишке [22].

Распространённость СИБР в общей популяции составляет примерно 6%, увеличиваясь пропорционально возрасту вследствие идиопатических нарушений моторики кишечника у пожилых (Parlesak A. и соавт., 2003). Среди пациентов с сахарным диабетом (СД) эта патология встречается значительно чаще – до 43%, в том числе у 40% больных с сочетанием СД и диареи [21].

Тонкокишечная микробиота в норме

У здорового человека содержимое тонкого кишечника можно считать условно стерильным. Начальные отделы 12-перстной кишки содержат менее 10^3 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл содержимого, при этом нормальная микрофлора представлена преимущественно грамположительными аэробами. К терминальному отделу подвздошной кишки количество бактерий увеличивается и составляет менее 10^{5-6} КОЕ в 1 мл. Бактериальная обсеменённость толстой кишки выражена гораздо больше – 10^{10-12} КОЕ и более в 1 мл толстокишечного содержимого.

Низкое содержание бактерий в тонком кишечнике обеспечивается адекватной секрецией соляной кислоты в желудке (деконтаминационная функция), нормальной перистальтической активностью (мигрирующий моторный комплекс способствует очищению тонкого кишечника от продуктов распада, образующихся в процессе пищеварения), а также достаточной выработкой слизи и Ig A (иммунитет важен для

стабильного состояния тонкокишечной микробиоты) и сохранённой функцией илеоцекального клапана (препятствует транслокации микрофлоры из толстой кишки). Панкреатические ферменты при сохранённой экзокринной (пищеварительной) функции поджелудочной железы обеспечивают полостное пищеварение, оставляя тем самым меньше пищевого субстрата для бактерий; кроме того, эти ферменты могут расщеплять продукты жизнедеятельности бактерий. Жёлчные кислоты способны оказывать детергентное действие на бактериальные мембраны, тем самым препятствуя избыточному росту бактерий.

Понятие нормального количественного и качественного состава тонко- и толстокишечной микрофлоры продолжает оставаться объектом дискуссий и широко варьирует, по данным различных авторов. Однако принципиальным является положение о том, что в норме микробная колонизация тонкой кишки должна быть значительно ниже, чем толстой.

При СИБР нормальный (прежде всего количественный) баланс тонкокишечной микробиоты в значительной степени нарушается в сторону увеличения количества КОЕ в 1 мл тонкокишечного содержимого, что может сопровождаться соответствующей клинической симптоматикой. Как правило, при этом происходит увеличение количества грамотрицательных аэробов и анаэробов (стрептококки, кишечная палочка, лактобактерии, бактероиды).

Этиопатогенез

Наиболее значимыми факторами этиопатогенеза СИБР являются: значительное снижение уровня солянокислой секреции желудка, что приводит к нарушению деконтаминационной (обеззараживающей) функции желудочного сока (аутоиммунный гастрит; атрофический гастрит любой этиологии; резекция желудка; га-

стрэктомия; длительная антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) повышает риск в 3 раза [28]); нарушение моторики желудка и кишечника (гастропарез любой этиологии, особенно в сочетании с гипо-/ахлоргидрией; гипомоторика тонкой кишки вследствие диабетической висцеральной нейропатии, гипотиреоза, амилоидоза, системной склеродермии, кишечной псевдообструкции); анатомические нарушения желудка и/или тонкой кишки (резекция желудка по Бильрот-II с формированием приводящей петли; хирургически сформированные слепые петли; стриктуры; частичная кишечная непроходимость).

СИБР нередко сочетается с воспалительными (болезнь Крона, БК) и функциональными (синдром раздражённой кишки, СРК) заболеваниями кишечника. Так, он был выявлен у 16,8% пациентов с БК в стадии эндоскопической ремиссии и у 78% пациентов с СРК (Shah E.D. и соавт., 2010; Sanchez-Montes C. и соавт., 2014). Продемонстрирована связь СИБР с сахарным диабетом [17], целиакией [4, 26], циррозом печени и спонтанным бактериальным перитонитом [11], хроническим панкреатитом [29], муковисцидозом [8], алкоголизмом [9], фибромиалгией [7], рассеянным склерозом [16], общим переменным иммунодефицитом. Однако возможные механизмы этой взаимосвязи неясны и продолжают оставаться объектом исследований.

Бактерии, находясь в тонкой кишке в избыточном количестве, чрезмерно поглощают нутриенты, в том числе углеводы и витамин В12, что приводит к дефициту энергии, но редко сопровождается недостатком В12 вследствие избыточной продукции фолатов бактериями. Бактериальная деконъюгация жёлчных кислот нарушает образование мицелл и может сопровождаться мальабсорбцией жиров. Кроме того, деконъюгированные жёлчные кислоты, как и сам избыточный рост бактерий, могут непосредственно повреждать слизистую оболочку тонкой кишки. Мальабсорбция жиров и повреждение слизистой оболочки обуславливают возникновение стеатореи (Boland B.S. и соавт., 2013).

Клинические проявления

Симптоматика СИБР связана с мальабсорбцией нутриентов, нарушением проницаемости кишечной стенки, воспалением, иммунной активацией, которые являются следствием патологической бактериальной ферментации пищевого субстрата в просвете тонкой кишки [12].

Основными клиническими проявлениями СИБР являются тошнота, вздутие живота, флатуленция, чувство растяжения в животе, абдоминальная боль, диарея и/или запор [22]. У большинства пациентов преобладают чрезмер-

ное газообразование, метеоризм, флатуленция, абдоминальная боль и диарея [5]. В отдельных тяжёлых случаях (постхирургический синдром слепой петли, склеродермия) могут отмечаться стеаторея, снижение массы тела, анемия, дефицит жирорастворимых витаминов и/или воспаление слизистой оболочки тонкой кишки [23]. Некоторые пациенты жалуются на немотивированную усталость и снижение концентрации внимания [24].

Запор как один из симптомов СИБР отражает весьма интересный аспект его этиопатогенеза. Нарушения микробиоты тонкой кишки при этом ассоциированы с избыточным ростом метан-продуцирующих микроорганизмов, причём уровень выделяемого метана прямо пропорционален выраженности запора (Chatterjee S. и соавт., 2007). Однако продуцентами метана являются не бактерии, а археи (лат. Archaea). У последних, как и у бактерий, нет клеточного ядра и мембранных органелл. Но при этом археи имеют метаболические и генетические особенности, принципиально отличающие их от бактерий, в связи с чем относительно недавно они были выделены в отдельный третий домен (первый – эукариоты, второй – бактерии) (Woese C.R. и соавт., 1990). Поскольку избыточная продукция метана вызвана не бактериями, термин «СИБР» в данном случае некорректен; следует говорить о «синдроме избыточного метаногенного роста» (СИМР; англ. intestinal methanogen overgrowth, IMO) [22]. Тем не менее в медицинской литературе археи нередко продолжают называть метанопродуцирующими бактериями. Основным продуцентом избытка метана у людей является *Methanobrevibacter smithii* [15].

Поскольку ни один из симптомов не является патогномичным для СИБР, последний часто «маскируется» такими диагнозами, как СРК, функциональная диарея, функциональная диспепсия и функциональное вздутие живота. Кроме того, при сочетании СИБР с другими заболеваниями крайне сложно определить «вклад» каждого из них в общую клиническую картину. Так, при СИБР на фоне хронического гипоферментного панкреатита практически невозможно определить, является ли диарея результатом внешнесекреторной панкреатической недостаточности или сопутствующего СИБР и в какой степени симптомы связаны с каждым из этих заболеваний. Точно так же при болезни Крона, особенно после резекции илеоцекального клапана, боль в животе, метеоризм и диарея могут быть как следствием СИБР, так и результатом активного воспаления, мальабсорбции жёлчных кислот или послеоперационных стриктур.

Диагностика

В связи с неспецифичностью симптомов СИБР должен быть верифицирован при помощи дополнительных методов диагностики, в качестве которых используются культуральное исследование содержимого тонкой кишки и дыхательные тесты.

Культуральное исследование (посев) аспирата тонкой кишки считается «золотым стандартом» диагностики СИБР. Однако на сегодняшний день не существует общепринятой методики проведения этого исследования. Прежде всего это касается правил асептического сбора образцов тонкокишечного аспирата. На результаты теста в значительной степени влияют уровень взятия материала и его количество. Кроме того, всегда существует вероятность перекрёстной контаминации тонкокишечного аспирата микрофлорой вышележащих отделов пищеварительного канала (полость рта, желудок). Чаще всего проводится аспирация 3-5 мл содержимого дистального отдела 12-перстной кишки. Аспират необходимо поместить в стерильную пробирку и по возможности быстро произвести посев на среды для аэробов и анаэробов. Результат культурального исследования должен быть представлен не в качественном (рост есть/роста нет), а в количественном виде – с указанием точного количества КОЕ в 1 мл. Пороговой является величина, превышающая 10³ КОЕ в 1 мл материала, что позволяет говорить о наличии СИБР [22, 25].

В настоящее время изучается возможность диагностики СИБР (в частности, у пациентов с СРК) путём генетического секвенирования 16S-рибосомальной РНК в дуоденальном аспиrate [13].

Недостатками культуральной методики являются её инвазивность (требуется проведение эндоскопического исследования), длительность и высокая стоимость, хотя технически она относительно несложная. Кроме того, соответствие её результатов результатам дыхательных тестов (см. далее) составляет всего 65% [6]. В связи с этим некоторые исследователи считают, что результаты одного метода исследования могут быть недостаточными для окончательного вывода о наличии или тем более отсутствии СИБР, особенно у пациентов со стойкими симптомами и его высокой вероятностью. Для этого необходимо дополнительное обследование с помощью дыхательных тестов.

Дыхательные тесты (ДТ) распространены в диагностике СИБР, поскольку они являются неинвазивными, относительно недорогими и достаточно несложными с точки зрения методики выполнения. Их суть заключается в количе-

ственном определении водорода и/или метана в выдыхаемом воздухе. Клетки человеческого организма не вырабатывают данные газы; источником последних являются кишечные бактерии, ферментирующие пищевой субстрат, в частности углеводы. Поэтому при поступлении в тонкий кишечник углеводных субстратов (глюкоза, лактулоза) происходит их быстрая бактериальная ферментация с образованием водорода, который всасывается в кровь и начинает определяться в выдыхаемом воздухе. При этом степень микробной обсеменённости кишки прямо пропорциональна количеству выделяемого с дыханием газа. Повышение уровня водорода в выдыхаемом воздухе на 20 и более ppm в течение 90 мин после перорального приёма 75 г глюкозы или 10 г лактулозы свидетельствует о наличии СИБР [25].

Метаногенные археи используют водород для синтеза метана (СН₄). Увеличение уровня метана в выдыхаемом воздухе на 10 и более ppm характерно для избыточного роста метанпродуцирующих архей, или синдрома избыточного метаногенного роста (СИМР) [25].

Обязательные условия для проведения ДТ: отсутствие приёма антибиотиков в течение 1 мес., приёма прокинетики и слабительных в течение 1 недели; исключение ферментируемой пищи за сутки до исследования; исключение приёма пищи за 8-12 часов до исследования; исключение курения и двигательной активности во время проведения ДТ.

К недостаткам ДТ относятся их относительно невысокая чувствительность и специфичность. Так, для ДТ с лактулозой чувствительность составляет 31-68%, специфичность – 44-100%, для ДТ с глюкозой – 20-93% и 30-86% соответственно (Khoshini R. и соавт., 2008). Лактулозный ДТ вследствие ускоренного транзита и ферментации лактулозы у некоторых людей может давать ложноположительные результаты. Глюкозный ДТ, напротив, имеет низкую чувствительность в диагностике так называемого «дистального» СИБР из-за всасывания глюкозы в проксимальных отделах 12-перстной кишки (Romagnuolo J. и соавт., 2002).

У больных с СД ДТ с 75 г глюкозы может вызвать острую гипергликемию, которая приводит к нарушению моторики кишечника и тем самым искажает результаты исследования, а также негативно влияет на основное заболевание. Безопасной альтернативой является ДТ с фруктозой. В диагностике СИБР у пациентов с СД он продемонстрировал чувствительность, специфичность и диагностическую точность, сопоставимые с таковыми при использовании глюкоз-

ного ДТ у лиц без СД (48%, 71% и 58% соответственно) [2].

В настоящее время водородные ДТ официально рекомендованы для диагностики СИБР у пациентов с СРК, предполагаемыми нарушениями моторики и у больных с симптомами в виде абдоминальной боли, метеоризма, флатуленции и/или диареи после абдоминальных оперативных вмешательств. Симптомным пациентам с запорами рекомендовано проведение метанового ДТ для верификации СИМР. Не рекомендовано проведение ДТ у бессимптомных лиц, принимающих ИПП [22].

Ещё одним газом, вырабатываемым бактериями, является сероводород (H₂S). Его пороговые величины и практическая значимость для диагностики СИБР являются объектом изучения [19]. Коммерческие тест-системы для определения H₂S в выдыхаемом воздухе на сегодняшний день отсутствуют.

Ведётся разработка новых диагностических методик, в частности пероральных капсул, способных *in vivo* измерять концентрацию водорода и углекислого газа после приёма углеводной пищи, что может быть лучшей альтернативой существующим ДТ [14]. Кроме того, разрабатываются капсульные методики, позволяющие отбирать образцы тонкокишечных бактерий (small bowel capsule detection system). Предполагается, что эти технологии смогут обеспечить более прямую и точную диагностику СИБР [27].

Лечение

Целью лечения СИБР является эрадикация избыточного бактериального роста и купирование клинических симптомов.

Основой медикаментозной терапии является использование антибиотиков. Их широкое эмпирическое применение у пациентов с фактора-

ми риска или клиническими симптомами, позволяющими заподозрить наличие СИБР, началось задолго до получения доказательств эффективности антибиотиков в исследованиях с надлежащим дизайном. Неизбежными последствиями такого подхода стали побочные лекарственные реакции, рост резистентной микрофлоры и оппортунистические инфекции (включая *C. difficile*). Взвешенный подход требует предварительной верификации диагноза с помощью диагностических тестов. В небольших исследованиях низкого/умеренного качества изучалась эффективность амоксициллина-клавуланата, тетрациклина и хлортетрациклина, доксициклина, норфлоксацина, ципрофлоксацина, неомицина, метронидазола, триметоприма/сульфаметоксазола (см. табл.) [22].

Одним из наиболее эффективных и безопасных антибиотиков для лечения СИБР считается рифаксимин, что подтвердил метаанализ 32 исследований (включая 7 рандомизированных контролируемых) с участием 1331 пациента [10]. Рифаксимин является полусинтетическим производным рифамицина, обладает широким спектром действия, при неповреждённой слизистой оболочке практически не всасывается в кишечнике. При продолжительности лечения от 5 до 28 дней в суточной дозе от 600 до 1600 мг общая эффективность лечения составила 70,8% при частоте побочных эффектов – 4,6%. В настоящее время рифаксимин признан антибиотиком первой линии в лечении СИБР (Boland V.S. и соавт., 2013).

При СИМР продемонстрирована эффективность терапии неомицином в дозе 500 мг 2 раза в день у 20-33% пациентов, рифаксимином в дозе 400 мг трижды в день - у 28%, при сочетании не-

Антибиотики, применяющиеся для лечения СИБР

Таблица.

Антибиотик	Рекомендуемая доза	Эффективность (по данным контрольных ДТ)
Амоксициллин-клавуланат	875 мг 2 р/д	61-78%
Доксициклин	100 мг 2 р/д	Только клиническая оценка эффективности
Метронидазол	250 мг 3 р/д	43-87%
Неомицин	500 мг 2 р/д	33-50%
Норфлоксацин	400 мг 3 р/д	30-100%
Рифаксимин	550 мг 3 р/д	61-78%
Тетрациклин	250 мг 4 р/д	87,5%
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 р/д	95%
Ципрофлоксацин	500 мг 2 р/д	43-100%

омицина и рифабутин - у 87% больных (Pimentel M. и соавт., 2003; Low K. и соавт., 2010).

Диета при СИБР предусматривает уменьшение в рационе ферментируемых продуктов, прежде всего клетчатки, а также сахара, его заменителей (как правило, многоатомных спиртов, или полиолов: ксилита, сорбита, маннита) и пробиотика инулина. В англоязычной литературе подобное питание носит название low FODMAP (Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols) diet, или диета с ограничением ферментируемых олиго-, ди-, моносахаров и полиолов. Несмотря на то, что такие рекомендации во многом носят эмпирический характер (с экстраполяцией на СИБР данных по питанию при СРК), отдельные исследования продемонстрировали более низкие уровни водорода в выдыхаемом воздухе у лиц, придерживающихся диеты с ограничением FODMAP [20].

Использование пробиотиков при исходно избыточном количестве бактерий в тонкой кишке на первый взгляд выглядит нелогичным. В экспериментальных моделях на животных было продемонстрировано положительное влияние пробиотиков на гастроинтестинальную моторику, что может способствовать нормализации кишечной микробиоты (Husebye E. и соавт., 2001). Однако данные об их роли в лечении СИБР у пациентов противоречивы: уменьшение выраженности клинической симптоматики на 70% у пациентов с СРК с СИБР по сравнению с пациентами с СРК без СИБР; отсутствие влияния на уровень выделяемого водорода и даже возникновение СИБР на фоне применения пробиотиков с последующей нормализацией после их отмены и антибиотикотерапии [16, 18, 24]. Метаанализ, изучавший профилактическую и лечебную роль пробиотиков при СИБР, продемонстрировал снижение выработки водорода на фоне их

применения в среднем в 1,6 раза, однако включенные в него исследования были низкого методологического уровня [32].

Немногочисленные сообщения о последствиях трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ; англ. fecal microbiota transplant, FMT) при СИБР носят скорее негативный характер. Так, у пациентов с инфекцией *C. difficile*, получивших ТФМ от доноров с положительным лактулозным ДТ, в последующем уровень гастроинтестинальных симптомов был выше, чем у больных, доноры которых имели отрицательный ДТ [1]. Описан случай тяжёлого запора у пациента после ТФМ, проведённой по поводу инфекции *C. difficile*; последующий метановый ДТ выявил СИМР, вызванный донорской метаногенной микрофлорой [3]. Кроме того, следует помнить о предупреждении Food and Drug Administration (США): при ТФМ реципиенты могут получить микрофлору с множественной лекарственной устойчивостью [30].

Выводы

Таким образом, существует множество клинических ситуаций, в том числе ятрогенных, которые предрасполагают к возникновению СИБР. Неспецифичность его клинических проявлений делает целесообразным проведение дыхательных водородных тестов, особенно при наличии у пациента факторов риска СИБР и/или соответствующей симптоматики, резистентной к проводимой по поводу альтернативных диагнозов терапии. При подтверждении диагноза необходимы курсовое лечение антибиотиками, прежде всего рифаксимин, а также диета с ограничением FODMAP и по возможности – коррекция основного заболевания, которое привело к СИБР.

О.В. Томаш, Е.В. Шукина, Б.А. Пивнев, Л.А. Томаш, П.А. Алёшечкин, А.В. Сибилёв

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В обзорной статье представлены обобщённые современные данные, касающиеся дефиниций, этиологии, патогенеза и клинических проявлений синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Приведены сведения о нормальном составе микрофлоры тонкой кишки и различных патологических состояниях, приводящих к её нарушениям. Рассмотрены преимущества и недостатки предлагаемых диагностических (культуральное исследование дуо-

денального аспирата, водородные и метановый дыхательные тесты) и лечебных (антибиотики, пробиотики, диета с ограничением ферментируемых олиго-, ди-, моносахаров и полиолов, трансплантация фекальной микробиоты) подходов.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, метаногенные археи, водородные и метановый дыхательные тесты, рифаксимин.

O.V. Tomash, E.V. Schukina, B.A. Pivnev, L.A. Tomash, P.A. Alyoshechkin, A.V. Sibilyov

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR

SMALL INTESTINE BACTERIAL OVERGROWTH: CURRENT STATE-OF-THE-ART

The review article presents summarized modern data on the definitions, etiology, pathogenesis and clinical manifestations of the small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). Information about the normal composition of the small intestine microflora and various pathological conditions leading to its disorders are presented. The benefits and limitations of proposed diagnostic (cultural test with duodenal aspirate, hydrogen and meth-

ane breath tests) and therapeutic (antibiotics, probiotics, low fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols diet, fecal microbiota transplant) approaches are considered.

Key words: small intestinal bacterial overgrowth, methanogenic archaea, hydrogen and methane breath tests, rifaximin.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allegretti J.R., Kassam Z., Chan W.W. Small intestinal bacterial overgrowth: Should screening be included in the pre-fecal microbiota transplantation evaluation? *Dig Dis Sci.* 2018; 63: 193-197. doi: 10.1007/s10620-017-4864-8.
2. Bhagatwala J.S.A., Leelasinjaroen P., Tetangco E. et al. Investigation of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in diabetics using fructose breath test. *Gastroenterology.* 2018; 154: 53-54.
3. Chang B.W., Rezaie A. Irritable bowel syndrome-like symptoms following fecal microbiota transplantation: A possible donor-dependent complication. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112: 186-187. doi: 10.1038/ajg.2016.472.
4. Charlesworth R.P.G., Winter G. Small intestinal bacterial overgrowth and Celiac disease - coincidence or causation? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 May; 14(5): 305-306. doi: 10.1080/17474124.2020.1757428.
5. Erdogan A., Rao S.S. Small intestinal fungal overgrowth. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015; 17: 16. doi: 10.1007/s11894-015-0436-2.
6. Erdogan A., Rao S.S., Gulley D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth: Duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil.* 2015; 27: 481-489. doi: 10.1111/nmo.12516.
7. Erdrich S., Hawrelak J.A., Myers S.P., Harnett J.E. Determining the association between fibromyalgia, the gut microbiome and its biomarkers: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020 Mar 20; 21(1): 181. doi: 10.1186/s12891-020-03201-9.
8. Furnari M., De Alessandri A., Cresta F. et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in cystic fibrosis: a randomized case-controlled clinical trial with rifaximin. *J Gastroenterol.* 2019 Mar; 54(3): 261-270. doi: 10.1007/s00535-018-1509-4.
9. Gabbard S.L., Lacy B.E., Levine G.M. et al. The impact of alcohol consumption and cholecystectomy on small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci.* 2014; 59: 638-644. doi: 10.1007/s10620-013-2960-y.
10. 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: 604-616. doi: 10.1111/apt.13928.
11. Ghosh G., Jesudian A.B. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2019 Mar-Apr; 9(2): 257-267. doi: 10.1016/j.jceh.2018.08.006.
12. Ghoshal U.C., Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and other intestinal disorders. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017; 46: 103-120. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.008.
13. Giamarellos-Bourboulis E., Tang J., Pylaris E. et al. Molecular assessment of differences in the duodenal microbiome in subjects with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2015; 50: 1076-1087. doi: 10.3109/00365521.2015.1027261.
14. Kalantar-Zadeh K., Berean K.J., Ha N. et al. A human pilot

REFERENCES

1. Allegretti J.R., Kassam Z., Chan W.W. Small intestinal bacterial overgrowth: Should screening be included in the pre-fecal microbiota transplantation evaluation? *Dig Dis Sci.* 2018; 63: 193-197. doi: 10.1007/s10620-017-4864-8.
2. Bhagatwala J.S.A., Leelasinjaroen P., Tetangco E. et al. Investigation of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in diabetics using fructose breath test. *Gastroenterology.* 2018; 154: 53-54.
3. Chang B.W., Rezaie A. Irritable bowel syndrome-like symptoms following fecal microbiota transplantation: A possible donor-dependent complication. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112: 186-187. doi: 10.1038/ajg.2016.472.
4. Charlesworth R.P.G., Winter G. Small intestinal bacterial overgrowth and Celiac disease - coincidence or causation? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 May; 14(5): 305-306. doi: 10.1080/17474124.2020.1757428.
5. Erdogan A., Rao S.S. Small intestinal fungal overgrowth. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015; 17: 16. doi: 10.1007/s11894-015-0436-2.
6. Erdogan A., Rao S.S., Gulley D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth: Duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil.* 2015; 27: 481-489. doi: 10.1111/nmo.12516.
7. Erdrich S., Hawrelak J.A., Myers S.P., Harnett J.E. Determining the association between fibromyalgia, the gut microbiome and its biomarkers: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020 Mar 20; 21(1): 181. doi: 10.1186/s12891-020-03201-9.
8. Furnari M., De Alessandri A., Cresta F. et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in cystic fibrosis: a randomized case-controlled clinical trial with rifaximin. *J Gastroenterol.* 2019 Mar; 54(3): 261-270. doi: 10.1007/s00535-018-1509-4.
9. Gabbard S.L., Lacy B.E., Levine G.M. et al. The impact of alcohol consumption and cholecystectomy on small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci.* 2014; 59: 638-644. doi: 10.1007/s10620-013-2960-y.
10. 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: 604-616. doi: 10.1111/apt.13928.
11. Ghosh G., Jesudian A.B. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2019 Mar-Apr; 9(2): 257-267. doi: 10.1016/j.jceh.2018.08.006.
12. Ghoshal U.C., Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and other intestinal disorders. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017; 46: 103-120. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.008.
13. Giamarellos-Bourboulis E., Tang J., Pylaris E. et al. Molecular assessment of differences in the duodenal microbiome in subjects with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2015; 50: 1076-1087. doi: 10.3109/00365521.2015.1027261.
14. Kalantar-Zadeh K., Berean K.J., Ha N. et al. A human pilot

- trial of ingestible electronic capsules capable of sensing different gases in the gut. *Nat Electronics*. 2018; 1: 79–87.
15. Kim G., Deepinder F., Morales W. et al. Methanobrevibacter smithii the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. *Dig Dis Sci*. 2012; 57: 32–38. doi: 10.1007/s10620-012-2197-1.
 16. Kumar K., Saadi M., Ramsey F.V. et al. Effect of Bifidobacterium infantis 35624 (Align) on the lactulose breath test for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*. 2018; 63: 989–995. doi: 10.1007/s10620-018-4945-3.
 17. Lee A.A., Baker J.R., Wamsteker E.J. et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Common in Chronic Pancreatitis and Associates With Diabetes, Chronic Pancreatitis Severity, Low Zinc Levels, and Opiate Use. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jul; 114(7): 1163–1171. doi: 10.14309/ajg.000000000000200.
 18. Leventogiannis K., Gkolfakis P., Spithakis G. et al. Effect of a preparation of four probiotics on symptoms of patients with irritable bowel syndrome: Association with intestinal bacterial overgrowth. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019; 11: 627–634. doi: 10.1007/s12602-018-9401-3.
 19. Lin E.C.K., Pichetshote N., Rezaie A. et al. Measurement of hydrogen sulfide during breath testing correlates to patient symptoms. *Gastroenterology*. 2017; 152: 205–206.
 20. McIntosh K., Reed D.E., Schneider T. et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: A randomised controlled trial. *Gut*. 2017; 66: 1241–1251. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311339.
 21. Pimentel M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan; 43 Suppl 1: 37–49. doi: 10.1111/apt.13437.
 22. Pimentel M., Saad R.J., Long M.D., Rao S.S.C. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020 Feb; 115(2): 165–178. doi: 10.14309/ajg.000000000000501.
 23. Polkowska-Pruszyńska B., Gerkowicz A., Szczepanik-Kulak P. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: A review of the literature. *Arch Dermatol Res*. 2019; 311: 1–8. doi: 10.1007/s00403-018-1874-0.
 24. Rao S.S.C., Rehman A., Yu S. et al. Brain fogginess, gas and bloating: A link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018; 9: 162. doi: 10.1038/s41424-018-0030-7.
 25. Rezaie A., Buresi M., Lembo A. et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112: 775–784. doi: 10.1038/ajg.2017.46.
 26. Safi M.A., Jiman-Fatani A.A., Saadah O.I. Small intestinal bacterial overgrowth among patients with celiac disease unresponsive to a gluten free diet. *Turk J Gastroenterol*. 2020 Nov; 31(11): 767–774. doi: 10.5152/tjg.2020.19627.
 27. Singh S., Allan N., Wahl C. et al. Sa1717 - Development of a swallowable diagnostic capsule to monitor gastrointestinal health. *Gastroenterology*. 2019; 156: S-376.
 28. Su T., Lai S., Lee A. et al. Meta-analysis: Proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol*. 2018; 53: 27–36. doi: 10.1007/s00535-017-1371-9.
 29. Therrien A., Bouchard S., Sidani S. et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth among chronic pancreatitis patients: A case-control study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 2016: 7424831. DOI: 10.1155/2016/7424831.
 30. U.S. Food and Drug Administration. Important safety alert regarding use of fecal microbiota for transplantation and risk of serious adverse reactions due to transmission of multi-drug resistant organisms. 2019. URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse> (дата обращения 09.10.2021).
 31. Zhang Y., Liu G., Duan Y. et al. Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Multiple Sclerosis: a Case-Control Study from China. *J Neuroimmunol*. 2016 Dec 15; 301: 83–87. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.11.004.
- trial of ingestible electronic capsules capable of sensing different gases in the gut. *Nat Electronics*. 2018; 1: 79–87.
 15. Kim G., Deepinder F., Morales W. et al. Methanobrevibacter smithii the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. *Dig Dis Sci*. 2012; 57: 32–38. doi: 10.1007/s10620-012-2197-1.
 16. Kumar K., Saadi M., Ramsey F.V. et al. Effect of Bifidobacterium infantis 35624 (Align) on the lactulose breath test for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*. 2018; 63: 989–995. doi: 10.1007/s10620-018-4945-3.
 17. Lee A.A., Baker J.R., Wamsteker E.J. et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Common in Chronic Pancreatitis and Associates With Diabetes, Chronic Pancreatitis Severity, Low Zinc Levels, and Opiate Use. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jul; 114(7): 1163–1171. doi: 10.14309/ajg.000000000000200.
 18. Leventogiannis K., Gkolfakis P., Spithakis G. et al. Effect of a preparation of four probiotics on symptoms of patients with irritable bowel syndrome: Association with intestinal bacterial overgrowth. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019; 11: 627–634. doi: 10.1007/s12602-018-9401-3.
 19. Lin E.C.K., Pichetshote N., Rezaie A. et al. Measurement of hydrogen sulfide during breath testing correlates to patient symptoms. *Gastroenterology*. 2017; 152: 205–206.
 20. McIntosh K., Reed D.E., Schneider T. et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: A randomised controlled trial. *Gut*. 2017; 66: 1241–1251. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311339.
 21. Pimentel M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan; 43 Suppl 1: 37–49. doi: 10.1111/apt.13437.
 22. Pimentel M., Saad R.J., Long M.D., Rao S.S.C. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020 Feb; 115(2): 165–178. doi: 10.14309/ajg.000000000000501.
 23. Polkowska-Pruszyńska B., Gerkowicz A., Szczepanik-Kulak P. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: A review of the literature. *Arch Dermatol Res*. 2019; 311: 1–8. doi: 10.1007/s00403-018-1874-0.
 24. Rao S.S.C., Rehman A., Yu S. et al. Brain fogginess, gas and bloating: A link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018; 9: 162. doi: 10.1038/s41424-018-0030-7.
 25. Rezaie A., Buresi M., Lembo A. et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112: 775–784. doi: 10.1038/ajg.2017.46.
 26. Safi M.A., Jiman-Fatani A.A., Saadah O.I. Small intestinal bacterial overgrowth among patients with celiac disease unresponsive to a gluten free diet. *Turk J Gastroenterol*. 2020 Nov; 31(11): 767–774. doi: 10.5152/tjg.2020.19627.
 27. Singh S., Allan N., Wahl C. et al. Sa1717 - Development of a swallowable diagnostic capsule to monitor gastrointestinal health. *Gastroenterology*. 2019; 156: S-376.
 28. Su T., Lai S., Lee A. et al. Meta-analysis: Proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol*. 2018; 53: 27–36. doi: 10.1007/s00535-017-1371-9.
 29. Therrien A., Bouchard S., Sidani S. et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth among chronic pancreatitis patients: A case-control study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 2016: 7424831. DOI: 10.1155/2016/7424831.
 30. U.S. Food and Drug Administration. Important safety alert regarding use of fecal microbiota for transplantation and risk of serious adverse reactions due to transmission of multi-drug resistant organisms. 2019. URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse> (дата обращения 09.10.2021).
 31. Zhang Y., Liu G., Duan Y. et al. Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Multiple Sclerosis: a Case-Control Study from China. *J Neuroimmunol*. 2016 Dec 15; 301: 83–87. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.11.004.

32. Zhong C., Qu C., Wang B. et al. Probiotics for preventing and treating small intestinal bacterial overgrowth: A meta-analysis and systematic review of current evidence. *J Clin Gastroenterol.* 2017; 51: 300-311. doi: 10.1097/MCG.0000000000000814.

32. Zhong C., Qu C., Wang B. et al. Probiotics for preventing and treating small intestinal bacterial overgrowth: A meta-analysis and systematic review of current evidence. *J Clin Gastroenterol.* 2017; 51: 300-311. doi: 10.1097/MCG.0000000000000814.