

# ЧТО МЫ ЗНАЕМ

## О СИНДРОМЕ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) довольно сложная, важная и активно изучаемая на данный момент проблема в клинической практике. В настоящее время нет четких рекомендаций в отношении диагностики СИБР. В последнее время все чаще используют дыхательные тесты, которые, однако, обладают различной специфичностью и чувствительностью. Диагностировать и проводить дифференциальную диагностику СИБР непросто, но вместе с тем и важно, поскольку это позволяет оптимизировать лечение больного.

**Ключевые слова:** синдром избыточного бактериального роста, дыхательные тесты, лечение.

M.F. OSIPENKO, MD, Prof., M.I. SKALINSKAYA, PhD in medicine, Y.A. KULYGINA, S.I. KHOLIN, PhD in medicine, Y.A. KRASNER  
Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia  
WHAT WE KNOW ABOUT EXCESSIVE BACTERIAL GROWTH SYNDROME

The excessive bacterial growth syndrome (EBGS) is a rather complicated, important and currently actively studied problem in the clinical practice. Currently there are no strict recommendations in respect of EBGS diagnostics. Respiratory tests have been extensively used of late that have various specificity and sensitivity. It's difficult to diagnose and to conduct differential diagnostics of EBGS but important as well as it allows optimization of the patient therapy.

**Keywords:** excessive bacterial growth syndrome, diagnostic tests, therapy.

**К**онцепция синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) впервые была предложена Barker и Hummel в 1939 г., обнаружившими макроцитарную анемию у пациентов с кишечными стриктурами, и активно развивается в последнее десятилетие.

В настоящее время окончательно ясно, что микробиота кишечника человека создает сложную полимикробную экосистему с высокой плотностью заселения, широким разнообразием культур и сложностью взаимодействия микроорганизмов как между собой, так и с макроорганизмом. Двенадцатиперстная кишка и проксимальный отдел тощей, как правило, содержат небольшое количество бактерий, обычно лактобацилл и энтерококков, грам-отрицательных аэробов или положительных факультативных анаэробов ( $<10^4$  КОЕ/мл). Coli-формные бактерии могут присутствовать временно ( $<10^3$  КОЕ/мл), а анаэробные представители и бактероиды у здоровых лиц обнаруживаться не должны. По данным опубликованных исследований, в трети случаев у здоровых добровольцев аспират тощей кишки был стерил. Дистальный отдел подвздошной кишки представляет собой переходную зону между единичными аэробными бактериями проксимального отдела тонкой кишки и большим количеством анаэробных микроорганизмов толстой кишки [1, 2].

Считается, что у здорового человека допускается нахождение отдельных групп бактерий в просвете тонкой кишки в низкой концентрации. Бактерии не образуют скоплений и пространственных структур, а содержимое просвета отделено от слизистой оболочки кишки слоем слизи [3]. Любой дисбаланс этого сложного кишечного микробиома, как качественный, так и количественный, может иметь значимые последствия для здоровья макро-

организма, в т. ч. в виде появления синдрома избыточного бактериального роста (СИБР).

Vouhnik Y. et al при исследовании аспиратов тонкой кишки у 63 пациентов с диареей и симптомами мальабсорбции в 87% случаев выявили СИБР. При этом авторы этой работы выделили суммарно 141 разновидность аэробных штаммов, среди которых наиболее часто встречались: стрептококк (60%), кишечная палочка (36%), стафилококк (13%), клебсиелла (11%), и 117 анаэробных – бактероиды (39%), лактобактерии (25%), клостридии (20%) и прочие [4].

Распространенность СИБР в общей популяции неизвестна. Так, к примеру, опираясь на незначительное количество результатов исследований, у здоровых добровольцев частота колебалась от 2,5 до 22% [5, 6, 7].

В организме человека несколько ключевых механизмов могут играть роль в предотвращении бактериального перероста в тонкой кишке. Некоторые факторы способны отрицательно влиять на один или более из этих защитных механизмов и повышают риск развития СИБР (табл. 1). К ним относятся врожденные и приобретенные аномалии тонкой кишки – дивертикулы, стриктуры, свищи, энтериты, вызванные воспалительными заболеваниями кишечника; хирургическое remodelирование ЖКТ, влияющее на моторику тонкой кишки, продукцию соляной кислоты или позволяющее мигрировать бактериям толстой кишки в тонкую. Пожилой возраст может оказать влияние на моторику кишечника, панкреатобилиарную секрецию и абсорбцию, увеличивая тем самым риск развития СИБР [8].

К заболеваниям, повышающим риск СИБР, относят сахарный диабет, склеродермию, целиакию, амилоидоз, гипотиреоз, гастропарез, цирроз печени, хронический панкреатит, синдром иммунодефицита, хроническую болезнь почек и др. [7, 9, 10–13].

Использование некоторых лекарственных препаратов может увеличить риск СИБР, например, наркотические анальгетики, изменяющие моторику ЖКТ. Вопрос повышения риска СИБР при длительном приеме ингибиторов протонной помпы в настоящее время остается спорным, несмотря на большую распространенность СИБР при ахлоргидрии.

Данные по частоте СИБР при некоторых патологиях значимо варьируют. Например, распространенность СИБР у пациентов, соответствующих критериям СРК, по разным данным, колеблется от 30 до 85% [5, 14–16]. При целиакии без ответа на безглютеновую диету, при циррозе печени частота СИБР составляет, по некоторым данным, 50% [17–19]. У пожилых людей (от 70 до 94 лет) с лактазной недостаточностью СИБР был зафиксирован в 90% [20]. У пациентов с морбидным ожирением без гастроинтестинальных симптомов СИБР был обнаружен в 17% (по сравнению с 2,5% у людей с нормальной массой тела) [6].

В настоящее время большое внимание уделяется вкладу СИБР в клиническую картину органических заболеваний ЖКТ, а также признается его роль в генезе разных гастроинтестинальных симптомов, включая вздутие живота, метеоризм, диарею, абдоминальную боль, тошноту и потерю веса [21]. Степень проявления СИБР может различаться от неспецифических симптомов до развившейся мальабсорбции, стеатореи и широкого спектра признаков нутритивной недостаточности (дефицит витаминов В<sub>12</sub>, А, D, Е), как клинически незначимых, так и с симптомами в виде периферической нейропатии, остеопороза, мегалобластной анемии, «куруиной слепоты» и др.

Бактерии, формирующие СИБР, могут существенно вмешиваться в ферментативные, абсорбционные и метаболические процессы макроорганизма. Так, может уменьшаться активность дисахаридаз из-за процесса воспаления щеточной каймы энтероцитов. Возможно избыточное потребление фруктозы, лактозы и сорбита бактериальной флорой тонкой кишки, проявляющееся симптомами мальабсорбции углеводов, повышением кишечной проницаемости или отеком кишечной стенки, приводящим к нарушению всасывания белков. Дефициты витаминов могут быть связаны как с избыточным их потреблением микроорганизмами (например, витамина В<sub>12</sub> анаэробной флорой), так и с нарушением всасывания (например, жирорастворимых витаминов вследствие деконъюгации желчных кислот бактериями) [7].

Спектр изучаемых взаимосвязей гастроинтестинальных заболеваний с СИБР продолжает расширяться. Большое внимание уделяется, например, функциональной патологии ЖКТ: взаимосвязи ее наличия с СИБР и дифференциальной диагностике между этими проблемами из-за сходства клинических проявлений.

А вот данных по взаимосвязям СИБР с воспалительными заболеваниями кишечника крайне мало. P. Rutgeerts et al. озвучили эту проблему у пациентов с болезнью Крона тонкой кишки с 1981 г. В целом, по данным нескольких опубликованных исследований, частота СИБР при болезни Крона (БК) в среднем составляет около 25% [22–25]. Во многих случаях СИБР может быть даже не

заподозрен из-за сходства симптомов с проявлениями обострения БК [25]. Факторами, ассоциированными с большей частотой СИБР, можно назвать недостаточность илеоцекального клапана, в т. ч. в результате илеоцекальной резекции, колэктомии и свищи тонкой кишки [22–25]. Сравнительно недавно были опубликованы результаты исследования, которые показали частоту СИБР у больных с БК около 16,8% [26]. Из 107 пациентов 58% находились на базисной терапии иммунодепрессантами, 19,6% – на биологической терапии (антиФНО: инфликсимаб и адалимумаб). Однако ассоциации между приемом данных групп препаратов и обнаружением СИБР выявлено не было [26]. В опубликованном исследовании в 2009 г. у 150 пациентов с БК не выявлено ассоциации между наличием СИБР и лечением препаратами 5-аминосалициловой кислоты, местными или системными стероидами или иммунодепрессантами [27].

Castiglione с соавт. отмечают большую частоту СИБР у пациентов с БК, подвергавшихся оперативному лечению (30%), в сравнении с неоперированными больными (18%). По результатам исследований Klaus J. и Spaniol U. (2009) СИБР может имитировать обострение БК, включая увеличение частоты дефекаций и потерю массы тела [25].

Данных по распространенности СИБР у пациентов с язвенным колитом (ЯК) и их взаимосвязи в доступной

**Таблица 1. Состояния, ассоциированные с СИБР**

**Врожденные и приобретенные анатомические аномалии тонкой кишки**

- врожденные аномалии анатомии тонкой кишки
- дивертикулы тонкой кишки
- стриктуры тонкой кишки
- фистулы тонкой кишки
- воспаление и отек с изменением просвета при болезни Крона тонкой кишки

**Хирургические вмешательства**

- фундапликация желудка
- резекция желудка
- шунтирование желудка
- резекция тонкой кишки
- резекция илеоцекального клапана

**Моторные нарушения желудочно-кишечного тракта**

- гастропарез
- псевдообструкция тонкой кишки
- гипомоторика толстой кишки

**Другие заболевания ЖКТ**

- целиакия
- хронический панкреатит
- ахлоргидрия
- цирроз печени

**Системные нарушения**

- сахарный диабет
- склеродермия
- амилоидоз
- гипотиреоз
- синдром иммунодефицита
- хронические заболевания почек

**Другие факторы**

- пожилой возраст
- употребление наркотиков
- длительный прием ИПП

литературе практически нет. Хотя высказываются предположения, что СИБР при ЯК – проявление полимикробной инфекции [28].

Диагностика синдрома избыточного бактериального роста требует самостоятельного пристального изучения.

Метод выявления СИБР с помощью исследования аспирата тонкой кишки является «золотым» стандартом диагностики. Для его осуществления эндоскопически или под контролем рентгеновского аппарата в тонкую кишку помещается стерильный катетер с целью избежать контаминации аспирата [26]. Полученный аспират бактериологически исследуется с выделением аэробных и анаэробных культур. Однако более чем в 50 опубликованных обзорах по этой тематике в период с 1996 по 2007 г. отмечается значительное разнообразие подходов к определению культур аспирата [29]. Нет и стандартизации в отношении параметров КОЕ/мл для установления диагноза СИБР; в ранее проводимых исследованиях использовались разные значения от  $10^4$  КОЕ/мл до более чем  $10^7$  КОЕ/мл [30]. К ограничениям метода относится его стоимость, инвазивность, время проведения, сохраняющийся риск внешней контаминации образцов, зависимость результата от мест забора материала. Также высока вероятность выделения не всех видов микроорганизмов, и остается неясным вопрос при выделении нескольких культур, какая именно ответственна за возникновение симптомов СИБР. С практической точки зрения рекомендуется ориентироваться на пороговое значение  $10^5$  КОЕ/мл аспирата при бактериальном подсчете.

В отличие от метода исследования аспирата тонкой кишки дыхательные тесты более безопасны, неинвазивны, недороги, что делает их более доступными. С помощью дыхательных тестов возможно диагностирование СИБР как в проксимальных, так и в дистальных отделах тонкой кишки, поскольку методика основана на измерениях концентрации газов в выдыхаемом воздухе. К недостаткам дыхательных тестов нужно отнести их неспецифичность в отношении определения штаммов бактерий, а также влияние скорости транзита по тонкой кишке на диагностическую ценность результата. Несмотря на недостатки, дыхательные тесты являются корректными скрининговыми методиками выявления СИБР.

Наиболее используемые тесты основаны на измерении в выдыхаемом воздухе меченого диоксида углерода ( $\text{CO}_2$ ), водорода и метана. Для определения меченого  $\text{CO}_2$  используются пероральные субстраты  $^{14}\text{C}$ -гликохолат и  $^{13}\text{C}$ -гликохолат,  $^{14}\text{C}$ -ксилоза или  $^{13}\text{C}$ -xylose [31]. Для оценки концентрации водорода и метана в выдыхаемом воздухе используются пероральная глюкоза или лактулоза [32].

Дыхательный тест с использованием  $^{14}\text{C}$ -гликохолата основан на доставке меченого  $^{14}\text{C}$  с помощью гликолевой кислоты, которая, как все желчные кислоты, в норме всасывается в подвздошной кишке. Любое количество гликолевой кислоты может до абсорбции метаболизироваться бактериями в тонкой кишке либо уже в случаях мальабсорбции – в толстой кишке. В результате бактериального метаболизма выделяется меченый углерод, кото-

рый всасывается в кровь и выделяется с выдыхаемым воздухом. Рост его концентрации после 4–6 ч интерпретировался как позитивный (в отношении СИБР) результат исследования. Существенный недостаток теста – это неспособность различить место (тонкая или толстая кишка) бактериальной деконъюгации углерода от гликолевой кислоты при быстром транзите по тонкой кишке. Поэтому и значительный разброс показателей чувствительности (33–100%) и специфичности (76–86%) метода в диагностике СИБР. Наряду с радиоактивностью субстрата это значимо ограничивает использование метода в клинической практике [33].

***В настоящее время большое внимание уделяется вкладу СИБР в клиническую картину органических заболеваний ЖКТ, а также признается его роль в генезе разных гастроинтестинальных симптомов, включая вздутие живота, метеоризм, диарею, абдоминальную боль, тошноту и потерю веса***

Основанный на схожем принципе бактериального метаболизма метод с применением ксилозы конъюгированной с  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$  также ограничен в применении, т. к. субстрат не подходит для метаболизма колиформными бактериями, включая *Escherichia coli*, энтерококки, клостридии. Поэтому риск ложноотрицательных результатов возрастает [34].

Дыхательные тесты, основанные на измерении двуокиси углерода в выдыхаемом воздухе, подразумевают оценку количества меченого  $\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе в интервалах от 4 до 24 ч. Для метода используется радиоактивный изотоп углерода  $^{14}\text{C}$  или нерадиоактивный  $^{13}\text{C}$ , поскольку лишь таким способом возможно учесть различие от эндогенного  $\text{CO}_2$ , концентрация которого вариабельна в зависимости от состояния организма. Но стоимость субстрата и радиоактивность изотопа ограничили применение этого теста в рутинной практике [35].

Водородный и метановый дыхательные тесты могут применяться в качестве альтернативы углероду для выявления СИБР. В основе также принцип бактериальной ферментации субстратов неадсорбированных углеводов, являющихся единственным источником водорода и метана в выдыхаемом воздухе [36]. Концентрация водорода и метана может быть измерена с помощью хроматографии выдыхаемых газов. Добавочное измерение концентрации метана, как предполагают исследователи, повышает точность результата дыхательного теста в отношении СИБР, поскольку 20–30% популяции бактерий характеризуется особенностью продукции метана в качестве основного метаболита углеводов, поэтому не учитываются при моноизмерении уровня водорода [37]. Наиболее часто используемые субстраты – это глюкоза и лактулоза, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки, но в сравнении с мечеными углеродами наделяют такой метод меньшей стоимостью и большей безопасностью.

Чтобы избежать различий в тактике выполнения и интерпретации результатов водородного и метанового тестов, экспертная группа конференции Римского консенсуса разработала рекомендации по его осуществлению и подготовке пациентов (табл. 2).

Существуют разногласия в отношении повышенного исходного уровня водорода во выдыхаемом воздухе, что может быть связано с плохой гигиеной ротовой полости, нарушением всасывания углеводов в желудке, тонкой или толстой кишке или предшествующим курением. Желательно отменить проведение дыхательного теста, если базальный уровень водорода выше, чем 16 ppm, при нарушениях при подготовке, поскольку это может быть причиной ложноположительного результата. Базовый уровень водорода в выдыхаемом воздухе более чем 20 ppm свидетельствует о наличии СИБР [38].

Водородный/метановый тесты с лактулозным субстратом. Лактулоза представляет собой синтетический, невсасывающийся дисахарид, состоящий из фруктозы и галактозы, которая начиная со слепой кишки метаболизируется бактериями до короткоцепочечных жирных кислот и газов, включая водород и/или метан, адсорбирующихся в системный кровоток и выделяющихся с выдыхаемым воздухом. На этих характеристиках основана методика определения скорости ороцекального транзита. Точность лактулозного дыхательного теста в отношении СИБР по результатам клинических исследований сильно варьирует: чувствительность в диапазоне от 17 до 68%, а специфичность в пределах от 44 до 86%, что может быть связано со скоростью ороцекального транзита у испытуемых пациентов [39].

Водородный/метановый дыхательные тесты с использованием глюкозы, которая является моносахаридом и в физиологических условиях полностью всасывается в проксимальном отделе тонкой кишки. При наличии СИБР

ферментация происходит ранее абсорбции. Классический протокол такого теста, так же как и лактулозного, связан с повышением экскреции водорода/метана с выдыхаемым воздухом после принятия 50 г глюкозы. При этом положительный результат фиксируется при повышении концентрации водорода более 12 ppm от базального уровня к 120–240-й минуте. Чувствительность теста колеблется от 20 до 93% и специфичность – от 30 до 86%. Однако глюкоза не доходит до подвздошной кишки, и при наличии СИБР дистальных отделов тонкой кишки возможен ложноотрицательный результат [39, 40].

Крайне важный аспект СИБР – его терапия, которая всегда связана с назначением антибактериальных препаратов, что в свою очередь может привести к росту множественной лекарственной устойчивости штаммов бактерий и появлению патогенных штаммов *Clostridium difficile*, золотистого стафилококка, энтерококка и пр.

Было доказано, что лечение антибиотиками с применением норфлоксацина или амоксициллина/клавуланата значительно более эффективно, чем плацебо, при лечении СИБР [25]. В лечении СИБР используются различные антибактериальные препараты: тетрациклин (внутри по 0,25 г 4 р/сут), ампициллин (внутри по 0,5 г 4 р/сут), метронидазол (внутри по 500 мг 3 р/сут), ципрофлоксацин (внутри по 500 мг 2 р/день), норфлоксацин (внутри по 800 мг/сут), ванкомицин (внутри по 125 мг 4 р/день). В последнее время предпочтительнее использование невсасываемого антибиотика рифаксимин (внутри по 400–600 мг 2 р/сут) [41, 42]. По данным литературы, применение рифаксимиона привело к купированию клинических проявлений СИБР у 33–92% больных [27]. В недавно опубликованном метаанализе был сделан вывод, что рифаксимин действительно более эффективен, чем плацебо, для глобального улучшения клинических симптомов СИБР [43]. Несколько исследований

изучили потенциальную роль для применения пре- и пробиотиков в сочетании с рифаксимином для лечения СИБР. Нормализация результатов водородного дыхательного теста хорошо коррелирует с купированием ряда симптомов и была значительно выше у больных, получающих рифаксимин в комбинации с пробиотиками, по сравнению с монотерапией рифаксимином (87,1 против 62,1%,  $p = 0,02$ ). Последовательное назначение рифаксимиона, пре- и пробиотиков является более эффективным [43].

Данные о лечении СИБР у пациентов с БК и ЯК скудны. Castiglione и соавт. выявили, что антибиотики эффективны и хорошо переносятся в лечении СИБР у данной категории больных. Так, у 145 пациентов с болезнью Крона, из которых у 29 (20%) был диагностирован СИБР с помощью дыхательного теста с лактулозой, ципрофлоксацин (15 ответчи-

**Таблица 2. Рекомендации по подготовке и проведению водородного и метанового дыхательного тестов**

Подготовка	Не использовать антибиотики в течение 4 недель до тестирования
	Не использовать препараты висмута в течение 2–4 недель до тестирования
	Не использовать пробиотики в течение 2–4 недель до тестирования
	Не использовать прокинетики в течение 3 периодов полужизни до тестирования
	Не проводить очищение толстой кишки в течение 4 недель тестирования
	Соблюдать диету с исключением сложных углеводов (макароны, хлеб, крупы, пищевые волокна, клетчатка, бобовые) накануне тестирования
	Исключить прием пищи перед тестированием, включая ночной период
	Исключить курение перед и во время проведения тестирования
	Во время забора образцов нужно избегать интенсивной физической нагрузки
Выполнение теста	Прополоскать рот раствором хлоргексидина перед приемом субстрата
	Образцы выдыхаемого воздуха должны быть получены после максимального вдоха с последующей 15-секундной задержкой дыхания и длительным выдохом
	Анализ полученной пробы должен быть выполнен в течение 6 ч после сбора, либо образцы помещаются на хранение при температуре -20 °С (в случае если образцы собраны в стерильные герметичные пакеты)

ков на терапию из 15) показал небольшой и статистически несущественный выигрыш в плане эффективности и переносимости по сравнению с метронидазолом (13 ответчиков из 15) [41].

Таким образом, способность точно диагностировать СИБР является значимой проблемой, учитывая потенциальные негативные последствия эмпирического лечения с назначением системных антибиотиков.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СИБР довольно сложная, важная и активно изучаемая проблема в клинической практике, и прежде всего в гастроэнтерологии. Диагностировать и проводить дифференциальную диагностику СИБР непросто, но вместе с тем и важно, поскольку позволяет оптимизировать лечение больного.



### ЛИТЕРАТУРА

- Camp JG, Kanther M, Semova I, Rawls JF. Patterns and scales in gastrointestinal microbial ecology. *Gastroenterology*, 2009 May, 136(6): 1989-2002.
- Toskes PP, Kumar A. Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth syndrome. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 1523-1535.
- Swidsinski A, Loening-Baucke V. Spatial organization of intestinal microbiota in health and disease. UpToDate on line, 18.1. Wellesley, 2010. Available from : <http://www.uptodate.com>.
- Bouhnik Y, Alain S, Attar A, Flourie B, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ et al. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol*, 1999 May, 94(5): 1327-31.
- Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, Lauritano EC, Pantanella A, Fundarò C et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study. *J Pediatr*, 2009, 155: 416-420.
- Sabaté JM, Jouët P, Harnois F, Mechler C, Msika S, Grossin M, Coffin B. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis. *Obes Surg*, 2008, 18: 371-377.
- Vanderhoof JA, Young RJ. Etiology and pathogenesis of bacterial overgrowth. Clinical manifestations and diagnosis of bacterial overgrowth. Treatment of bacterial overgrowth. UpToDate online, vol 18.1, Wellesley, 2010. Available from: <http://www.uptodate.com>.
- Stotzer PO, Brandberg A, Kilander A.F. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in clinical praxis: a comparison of the culture of small bowel aspirate, duodenal biopsies and gastric aspirate. *Hepatogastroenterology*, 1998, 45: 1018-1022.
- Rubio-TA, Barton S, Rosenblatt JE et al. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43: 157-161.
- Paik CN, Choi MG, Lim CH et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in post-gastrectomy patients. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23: 191-196.
- Pyleris E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tzivras D et al. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*, 2012, 57: 1321-1329.
- Marie I, Ducrotte P, Denis, P et al. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48: 1314-1319.
- Ebert EC. The thyroid and the gut. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44: 402-406.
- Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA*, 2004, 292: 852-858.
- Lupascu A, Gabrielli M, Lauritano EC, Scarpellini E, Santoliquido A, Cammarota G 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, 22: 1157-1160.
- Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: 3503-3506.
- Rubio-Tapia A, Barton SH, Rosenblatt JE, Murray JA. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43: 157-161.
- Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29: 1273-1281.
- Runyon BA. Pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. UpToDate on line, 18.1. Wellesley, 2010.
- Almeida JA, Kim R, Stoita A, McIver CJ, Kurtovic J, Riordan SM. Lactose malabsorption in the elderly: role of small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol*, 2008, 43: 146-154.
- Scarpellini E, Gabrielli M, Za T, Lauritano EC, Santoliquido A, Rossi E, Ojetti V, Cammarota G, De Stefano V, Gasbarrini A. The interaction between small intestinal bacterial overgrowth and warfarin treatment. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104: 2364-2365.
- Rutgeerts P, Ghooys Y, Vantrappen G, Eysen H. Ileal dysfunction and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *Eur J Clin Invest*, 1981, 11: 199-206.
- Husebye E. The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy*, 2005, 51(Suppl 1): 1-22.
- Neut C, Bulois P, Desreumaux P, Membré JM, Lederman E, Gambiez Let al. Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97: 939-946.
- Klaus J, Spaniol U, Adler G, Mason RA, Reinshagen M, Tirpitz C. Small intestinal bacterial overgrowth mimicking acute flare as a pitfall in patients with Crohn's Disease. *BMC Gastroenterol*, 2009, 9: 61.
- Sánchez-Montes C, Ortiz V, Bastida G, Rodríguez E, Yago M, Beltrán B et al. Small intestinal bacterial overgrowth in inactive Crohn's disease: influence of thiopurine and biological treatment. *World J Gastroenterol*, 2014 Oct 14, 20(38): 13999-4003.
- Quigley EM. Bacteria: a new player in gastrointestinal motility disorders-infections, bacterial overgrowth, and probiotics. *Gastroenterol. Clin. North Am*, 2007, 36: 735-748.
- Chen SJ, Liu XW, Liu JP, Yang XY, Lu FG. Ulcerative colitis as a polymicrobial infection characterized by sustained broken mucus barrier. *World J Gastroenterol*, 2014 July 28, 20(28): 9468-9475.
- Khoshini R, Dai SC, Lezcano S et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*, 2008, 53: 1443-1454.
- Bures J, Cyraný J, Kohoutová D et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*, 2010, 16: 2978-2990.
- Braden B. Methods and functions: breath tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2009, 23: 337-352.
- Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G et al. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29: 1-49.
- Donald IP, Kitchingmam G, Donald F et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*, 1992, 40: 692-696.
- Hope H, Skar V, Sandstad O et al. Small intestinal malabsorption in chronic alcoholism: a retrospective study of alcoholic patients by the (1) (4)C-D-xylose breath test. *Scand J Gastroenterol*, 2012, 47: 428-434.
- Stotzer PO, Kilander AF. Comparison of the 1-gram (14)C-D-xylose breath test and the 50-gram hydrogen glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion*, 2000, 61: 165-171.
- Sahakian AB, Jee SR, Pimentel M. Methane and the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*, 2010, 55: 2135-2143.
- Levitt MD, Furne JK, Kuskowski M et al. Stability of human methanogenic flora over 35 years and a review of insights obtained from breath methane measurements. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4: 123-129.
- Ghoshal UC. How to interpret hydrogen breath tests. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011, 17: 312-317.
- Yu D, Cheeseman F, Vanner S. 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, 60: 334-340.
- Ghoshal UC, Ghoshal U, Das K et al. Utility of hydrogen breath tests in diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in malabsorption syndrome and its relationship with oro-caecal transit time. *Indian J Gastroenterol*, 2006, 25: 6-10.
- Castiglione F, Rispo A, Di Girolamo E, Cozzolino A, Manguso F, Grassia R, Mazzacca G. Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2003 December, 18(Issue 11-12): 1107-1112.
- Kopacova M, Bures J, Cyraný J et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(24): 2978-2990.
- Boltin D, Perets TT, Shporn E, Aizic S, Levy S, Niv Y et al. Rifaximin for small intestinal bacterial overgrowth in patients without irritable bowel syndrome. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2014, 13: 49.