



УДК 616.341-008.87:579.61]-085.331-092

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И АНАЛИЗ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ СИНДРОМЕ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ

Мартынов В.Л., Хайрдинов А.Х.

ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 12 г. Нижнего Новгорода», г. Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ

Представлен анализ современных подходов к лечению синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР). В настоящее время СИБР является одной из важнейших проблем в гастроэнтерологии. Избыточный бактериальный рост выступает одновременно причиной и следствием многих заболеваний пищеварительной системы и внепищеварительных проявлений. Многие исследования свидетельствуют о широкой распространенности СИБР среди пациентов гастроэнтерологического профиля, однако патогенез заболевания на сегодняшний день изучен недостаточно. Тем не менее имеющиеся данные научных исследований позволяют критически относиться к предлагаемым способам диагностики и лечения.

В обзорной статье приводятся сведения о физиологии микрофлоры пищеварительного тракта здорового человека. Рассматриваются механизмы противомикробной резистентности микробиоты кишечника. Выявляется связь между антибиотикассоциированной дегенерацией нормальной флоры человека и избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке. В ходе анализа антибиотикотерапии СИБР обнаружена ее низкая эффективность, а также возможные пути хронизации и частые рецидивы болезни. Признавая многофакторность и сложность патогенеза СИБР, авторы предлагают использовать этиопатогенетические подходы для решения проблемы СИБР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром избыточного бактериального роста, антибиотикотерапия, рифаксимин.

Введение

В России гастроинтестинальная патология составляет около 2500 случаев на 100 тыс. населения [1]. По данным С.И. Рапопорта и соавт., более 60% населения страдают различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), 13–17% из них нуждаются в госпитализации [2]. На протяжении последних десятилетий в структуре гастроэнтерологической патологии во многих странах мира отмечается устойчивая тенденция к увеличению распространенности функциональных заболеваний ЖКТ [3]. В сочетании с существенными экономическими затратами функциональные заболевания претендуют на статус социально значимых [4].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что 40–60% взрослых пациентов и 90% детей с жалобами на нарушения функций системы пищеварения страдают ее функциональными заболеваниями [5]. Ведущие специалисты утверждают, что синдром раздраженного кишечника (СРК) определяется у 10–20% взрослого населения развитых стран, что составляет до 50% от всех посещений гастроэнтеролога [6].

В современной гастроэнтерологии синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке признается ключевым звеном в развитии интра- и экстрадигестивной патологии. Так, частота выявления избыточного роста бактерий в тонкой кишке при различных заболеваниях ЖКТ, склеродермии, диабетической нейропатии, последствиях хирургических вмешательств составляет 40–99% [7].

По данным М.С. Жарковой и соавт., СИБР определялся у 69% пациентов с циррозом печени [8]. По дан-

✉ Хайрдинов Артур Хасянович, тел.: 225-66-29, 8-930-701-95-04;
e-mail: xirurg.net@yandex.ru

ным зарубежных исследователей, этот синдром выявляется у 49–60% больных циррозом [9, 10]. Частота регистрации СИБР возрастает при увеличении класса цирроза по Child–Pugh (30,8% – при классе А, 69,2% – при В и С [11], при этом все авторы сообщают о корреляции между СИБР и тяжестью заболевания печени [8–10].

У пациентов с СРК СИБР диагностируется с частотой от 30 до 85% [12–16]. Т.А. Мечетина отмечает, что СИБР у лиц, перенесших холецистэктомию, встречается чаще, чем у больных желчнокаменной болезнью (76 и 20% соответственно) [17]. Сочетания хронического панкреатита и СИБР имели место в 30–65% случаев [18] и могли достигать 92% [19].

Высокая распространенность СИБР (56%) выявляется у больных муковисцидозом [20]. При гастропарезе СИБР диагностировался у 60% пациентов [21]. А. Tursi и соавт. обнаружили избыточную колонизацию тонкой кишки у 59% больных с множественными дивертикулами толстой кишки [22]. У пациентов с глютеновой болезнью СИБР выявляется в 9–55% случаев [23]. Согласно различным исследованиям небольших групп клинически здоровых людей в качестве контроля СИБР был определен у 2,5–22% [16, 24–27].

Вместе с тем, реальная распространенность СИБР на сегодняшний день неизвестна. Фактически это патологическое состояние плохо диагностируется ввиду неспецифичности его симптомов, которые часто относят к основному производящему СИБР заболеванию [11]. СИБР чрезвычайно распространен при наличии одного или нескольких предрасполагающих патологических состояний.

Проблема СИБР в современной гастроэнтерологии

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке является полиэтиологическим патологическим состоянием [7, 28]. Мы ранжируем причины СИБР на три группы: антероградная колонизация тонкой кишки из вышележащих отделов ЖКТ; ретроградная колонизация тонкой кишки из нижележащих отделов ЖКТ; мальнутриция (мальдигестия и мальабсорбция). Проанализировав широкий спектр причин возникновения СИБР, можно выделить большую группу заболеваний органического врожденного (нарушение моторики различных отделов ЖКТ, в том числе хроническое нарушение дуоденальной проходимости; рефлюксы пищеварительного тракта; дивертикулез) и приобретенного (резекция желудка; ваготомия; кишечная непроходимость; тонко-толстокишечный

анастомоз и т.д.) характера, эффективная коррекция которых консервативными методами невозможна.

Публикуемые данные указывают на то, что СИБР является «универсальным патологическим процессом» и реализуется через хроническое альтеративное воспаление слизистой оболочки кишечника с последующим вовлечением всех слоев кишки и нарушением местных и системных процессов регуляции.

Интересна эволюция взглядов на патогенез СИБР в публикациях отечественных исследователей. Некоторые авторы полагают, что нарушение процессов пищеварения в тонкой кишке приводит к поступлению непереваренных нутриентов в толстую [7, 17]. Это сопровождается размножением гнилостной и броидильной микрофлоры в толстой кишке, в результате чего возникает цекоилеальный рефлюкс – условие для избыточной колонизации слизистой оболочки тонкой кишки толстокишечной микрофлорой. Однако данная концепция не выдерживает критики из-за особенностей анатомического и функционального механизмов обеспечения арефлюксности илеоцекального клапана, описанных Я.Д. Витебским [29] и подтвержденных экспериментально [30].

Ю.А. Кучерявый и соавт. полагают, что дефицит нормальной флоры с высвобождением экологических ниш вряд ли будет существовать долго – это место будут занимать представители условно-патогенной микрофлоры [31]. Наличие патогенной флоры с развитием последующего воспаления слизистой оболочки ЖКТ у восприимчивого субъекта посредством активации местной иммунной защиты и развития кишечного дисбиоза способно увеличивать риск возникновения функциональных заболеваний. Таким образом, необходимым условием формирования СИБР является редукция нормальной микрофлоры, которую необходимо рассматривать как нарушение колонизационной резистентности слизистой оболочки тонкой кишки в условиях перманентного воздействия этиологических факторов.

Механизмы колонизационной резистентности

Микробиота кишечника обеспечивает колонизационную резистентность слизистых оболочек [32]. Локальная кишечная микробиоматерия развилась и адаптировалась под многочисленные экологические ниши в ЖКТ, что сформировало мощный барьер для последующей колонизации инородных микробов. Модель колонизационной резистентности предполагает наличие множества уровней защиты хозяина, которые являются результатом взаимодействия микробов между собой и с иммунной системой [32].

Различные условия жизнедеятельности в пищеварительном тракте обусловили разнообразие микробиоты: 1) микробиота различается по составу вдоль пищеварительного тракта [33–35]; 2) колонии различаются геномом и набором фенотипических черт [36], которые формируются как результат совместного с иммунной системой созревания с момента первичной колонизации [37, 38]; 3) слизь, покрывающая энтероциты, разделяет флору на внутрислизистую и пристеночную [39], также является важным энергетическим ресурсом, механическим барьером [40] и концентрирует IgA [41], α -defensins, кателицидины, лизоцимы и лектины [42, 43].

Общим для кишечного биоценоза является тот факт, что 99% кишечных сапрофитов анаэробны и принадлежат четырем типам: Gr+ *Firmicutes* и *Actinobacteria* и Gr– *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* [44]. Они обеспечивают постоянство метаболического каскада, выполняющего детоксикационную, энергетическую и пластическую функции [45].

Критический компонент сопротивления колонизации – прямые взаимодействия микроб-микроб [46]. Борьба за экологические ниши и питательные вещества обусловила разнообразие и богатство симбионтной флоры. Кишечная микробиоматерия заполняет широкий диапазон доступных ниш, формирует сложные питательные сети, где метаболит одного микроба – условие роста для другого [47]. Любая чужеродная флора находится в прямой конкуренции за экологические ниши и нутриенты с местной микробиоматерией.

Аналогично эпителиальной слизи пристеночная микробиоматерия действует как дополнительный механический барьер, занимая рецепторы адгезии клеточных мембран [48].

Создавая анаэробные условия в просвете кишечника [49], местная микробиоматерия снижает окислительный потенциал кислорода и замедляет темп роста и экспрессию генов токсичности *Enterobacteriaceae* [50]. Аналогично *Shigella flexneri* чувствительна к незначительным изменениям концентрации O_2 и реализует свою патогенность только в особых условиях [51].

Сапрофитная флора выделяет многочисленные бактериоцины, которые специализированы против болезнетворных микроорганизмов [52], например против *Listeria monocytogenes*, *Salmonella spp.*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens* и *Clostridium difficile* [53, 54].

Регулирование колонизации и патогенных свойств кишечными болезнетворными микробами через экспрессию генов [55] является главным механизмом воздействия на клетки хозяина, который приводит к возникновению болезни и снижению иммунного отве-

та. Характерный для местного биоценоза метаболизм предполагает супрессию роста и вирулентности болезнетворных микроорганизмов. Так, свободные жирные кислоты (СЖК) являются ингибитором экспрессии гена токсичности патогенных *Enterobacteriaceae* [56]. Кроме того, они снижают pH среды ниже уровней функционирования болезнетворных микроорганизмов, таких как *Salmonella spp.* и *Escherichia coli* [41, 57, 58].

Свободные жирные кислоты (бутират) являются главным источником энергии для энтероцитов и косвенно укрепляют эпителиальный барьер. СЖК (ацетат и пропионат), циркулирующие в крови, служат индикатором нормального состояния кишечной микробиоматерии, общего состояния здоровья и гомеостаза [59]. Недавно было обнаружено, что ацетат, синтезируемый бифидобактериями, защищает мышей от инфекции, вызванной *E. coli*, уменьшая проникновение ее токсина из кишечника в кровь [60].

Кишечные сапрофиты и их метаболиты – сильные стимуляторы кишечной иммунной системы, они непосредственно воздействуют на общее состояние кишечных эпителиальных клеток [61] и на деятельность основных клеток иммунной системы [62, 63].

Сбалансированный уровень Tregs/Thelper тип 17 (Treg/Th17) является показателем кишечного гомеостаза [64]. Регуляторные Т-клетки (Tregs, $CD4^+$, $CD25^+$, Foxp3⁺), расположенные в собственной пластинке слизистой оболочки, подавляют IL10 медиаторный каскад, возникающий в результате чрезмерной активности Т-клеток [65]. Сапрофитная кишечная флора вызывает увеличение Tregs из недифференцированных

Т-клеток и защищает мышей от избыточного воспаления, вызванного кишечными болезнетворными микроорганизмами и повреждением слизистой. Например, определенные бактерии, такие как *Bacteroides fragilis* [66] и *Bifidobacterium infantis* [67], или смеси *Firmicutes bacteria* [68] способствуют увеличению Tregs и укрепляют кишечный барьер.

Другие представители микробиоматерии способствуют активации Th17. Например, сегментированные волокнистые бактерии плотно взаимодействуют с кишечными эпителиальными клетками и вызывают сильный Th17-ответ, не вызывая патологию кишечника. Колонизация мышей этими бактериями вызывала умеренный защитный эффект против *Citrobacter rodentium* (патогенные *E. coli*-подобные бактерии) [69]. Неспецифические метаболиты микробиоматерии, например АТФ, также способствуют дифференцировке и вербовке Th17, который опосредует резистентность экспериментальному колиту [62].

К.М. Maslowski и соавт. продемонстрировали, что СЖК через G-белки (GPR43), представленные на нейтрофилах, начинают сигнальный каскад, приводящий к возбуждению путей апоптоза и миграции клеток [70]. Авторы предполагают, что СЖК играют роль в снижении кишечного воспаления, подавляя агрессию нейтрофилов.

Механизмы инвазии

С бактериальной точки зрения успешная колонизация кишечного тракта представляет грандиозную задачу [71]. Бактерия должна выжить во внешней среде, попасть в полость рта, затем пройти через пищевод, пережить низкий pH желудка, определить подходящую нишу на слизистой оболочке кишечника и в конечном счете получить доступ к питательным веществам, чтобы реализовать свои свойства. Для успешной колонизации большому числу бактерий необходимо противодействовать кишечному клиренсу [71]. Вторгающаяся бактерия должна непрерывно конкурировать с сапрофитной микробиоматерией за ниши и питательные вещества и сопротивляться иммунной реакции кишечника [72].

Достаточная плотность популяции увеличивает вероятность реализации болезнетворным микробом своих свойств: абсорбции на слизистой оболочке, запуска местного воспалительного ответа и инвазии в глубже лежащие ткани [73]. Исследования В. Stecher и соавт. указывают, что действие болезнетворных микроорганизмов принимает иммунный характер, чтобы вытеснить местную флору и нивелировать эффект колонизационной резистентности [74].

Toll-подобные рецепторы (TLRs) и NODs-рецепторы расположены на клеточной мембране в пределах определенных органоидов и на цитоплазматической сети и идентифицируют множество кишечных микробов и их антигенов (липополисахарид, пептидогликаны, нуклеотиды, белки и липопротеины) [75]. Эти рецепторы являются триггерами, запускающими воспаление при взаимодействии с болезнетворными бактериями [76].

Способность кишечных болезнетворных микроорганизмов достигнуть энтероцитов и управлять ими посредством активации сильного провоспалительного каскада обеспечивает стратегию колонизации. Так, *Salmonella Typhimurium* и *C. rodentium* используют множество факторов токсичности, чтобы колонизировать и непосредственно управлять клетками-хозяевами, приводя к воспалению толстой кишки [77]. Идентификация TLR/NOD-рецепторами *S. Typhimurium* и *C. rodentium* вызывает ответ Th1/Th17, характеризующийся

дифференциацией и активацией нейтрофилов и макрофагов [78, 79].

Интересно, что и *S. Typhimurium* и *C. rodentium* обладают множеством механизмов выживания и развития в агрессивной среде [74]. Например, *S. Typhimurium* способна размножаться внутри фагоцита [80], сопротивляться антибактериальным веществам хозяина (lipocalin-2, RegIIIb и кальпротектин) [81, 82]. Они также активно используют свободные радикалы кислорода и другие акторы воспаления для собственного роста [83]. Многие бактерии сапрофиты, напротив, не выживают в условиях воспаленной слизистой оболочки, в результате чего разнообразие и численность местной микробиоматерии снижаются [74]. Поэтому *S. Typhimurium* и *C. rodentium* эксплуатируют гиперреактивное, патологическое, Th1/Th17-обусловленное воспаление и вытесняют сапрофитную флору хозяина [84].

Антибиотикотерапия и колонизационная резистентность

Одними из наиболее важных факторов, влияющих на микробиоматерию в кишечнике, являются антибиотикотерапия и синдром диареи. Микробиоматерия высокопластична и устойчива, но полного восстановления ее разнообразия после антибиотикотерапии не происходит [85], т.е. долгосрочные последствия для здоровья человека после антибиотикотерапии и колонизационной резистентности определенно имеют место [86].

Лечение антибиотиками разрушает кишечный микробиоценоз, приводит к уменьшению количества микробов и разнообразия видов [87], а также подавляет механизмы иммунной защиты [88]. Как результат, снижается колонизационная устойчивость, высвобождаются экологические ниши и нутриенты и происходит иммуносупрессия хозяина, что активно используют болезнетворные микроорганизмы [32]. Кроме того, истощение местной микробиоматерии способствует сохранению в кишечнике резидентной патогенной флоры в незначительных титрах, вследствие чего формируется феномен бессимптомного носительства [89].

Например, *C. difficile* являются главной причиной антибиотик-ассоциированной диареи. Они колонизируют пациентов будучи спорами и немедленно вегетируют после воздействия антибиотиков [90]. *C. difficile* продуцируют два мощных энтеротоксина, тормозя глюкозотрансферазную активность, за счет чего проникают в энтероцит, необратимо разрушая цитоскелет [91]. Это приводит к некрозу клеток, разрушению эпителиального барьера, транслокации бактерий и токсинов в кровь и активации мощного альтернативного воспаления [92]. У людей и мышей кластеридийная инфекция связана с редуцированной

микробиоматерией [93], которая содержит высокие титры стойких и патогенных спор *C. difficile* [94].

Диарейные инфекции, обусловленные дисбактериозом, являются серьезной проблемой в развитых (преобладает *C. difficile*) [95] и развивающихся странах (преобладает патогенный *Enterobacteriaceae*) [96]. В лечении первой линии неизменно присутствуют антибиотики, но их эффективность низка. Это подтверждается увеличением количества устойчивых к антибиотикам штаммов как болезнетворной флоры, так и сапрофитов [97]. Традиционное пробиотическое сопровождение антибиотикотерапии способствует колонизации кишечника пациента сапрофитами кратковременно [98] и устойчиво не восстанавливает микробное разнообразие кишечника.

Антибиотикотерапия СИБР

По мнению некоторых авторов, практическое звено здравоохранения серьезно продвинулось в лечении СИБР, ассоциированного с функциональными заболеваниями ЖКТ, опираясь на эмпирические подходы [31]. Антибиотики, кишечные антисептики, препараты висмута, энтеросорбенты, пробиотики и пищевые волокна широко применяются на практике и апробируются в открытых исследованиях в связи с теоретическим обоснованием наличия СИБР и (или) при выявлении определенных клинических синдромов, позволяющих врачу предположить наличие СИБР [12].

Использование антибактериальных средств в лечении остается предметом дискуссий, однако положительный эффект от их применения в пяти рандомизированных исследованиях [99, 100] поддерживает концепцию о роли измененной микрофлоры при некоторых функциональных заболеваниях.

Основная группа препаратов, используемая при СИБР, – внутрикишечные невоссасывающиеся антибиотики [101]. В настоящее время эталоном в консервативной антибактериальной терапии СИБР тонкой кишки признан внутрикишечный антибиотик рифаксимин [4, 17, 31, 100, 102], который является полусинтетическим производным рифампицина SV [103]. Стандартная схема применения рифаксимицина составляет 7–14 дней в средней терапевтической дозе 800 мг/сут, нередко требуются повторные курсы терапии.

Проводилось большое количество исследований для сравнения рифаксимицина с другими антибиотиками. В них была показана большая эффективность (63,4–70%) рифаксимицина по критерию нормализации водородного дыхательного теста [104], достоверное снижение пиковой и общей экскреции водорода [103,

105–107]. В одной из обзорных работ отмечено, что применение рифаксимицина привело к купированию клинических проявлений СИБР у 33–92% пациентов и редукции СИБР у 84% больных с СРК [4]. Также наблюдается существенно лучшая переносимость рифаксимицина [108] и меньшая частота возникновения побочных эффектов [109] по сравнению с системными и другими внутрикишечными (невсасывающимися) антибиотиками. Отмечается факт отсутствия резистентности внутрикишечных бактерий к рифаксимицину за счет его неселективного действия по сравнению с системными антибиотиками [110].

Некоторые авторы указывают на дозозависимый эффект применения рифаксимицина, т.е. чем выше доза (выше 800 мг/сут), тем больше saniрующее кишечник действие. Так, через 1 мес после лечения у больных, получавших рифаксимин в дозе 800 мг/сут, боли отсутствовали в 55% случаев, метеоризм – в 70%, стул был нормальным – в 75%. В группе больных, получавших рифаксимин в дозе 1200 мг/сут, боли отсутствовали в 85% случаев, метеоризм – в 90%, стул был нормальным – в 95% (различия были статистически значимыми, $p = 0,05$) [17]. Через 1 мес после лечения у больных, получавших рифаксимин в дозе 800 мг/сут, нормальные показатели водородного дыхательного теста отмечены в 30% случаев, а у пациентов, получавших рифаксимин в дозе 1200 мг/сут, в 90% случаев ($p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями и рифаксимином 800 мг/сут) [17]. Исследование эффективности проведенной терапии в сроки более 30 дней не проводилось.

Однако до сих пор отсутствует убедительная научная база, демонстрирующая высокую эффективность рифаксимицина при СИБР, как это имеет место при диарее путешественников и печеночной энцефалопатии [111]. Большая часть исследований характеризуются коротким периодом и небольшим количеством наблюдений [102].

Одной из характерных особенностей изучения вопроса антибиотикотерапии СИБР в современной литературе является практически полное игнорирование такого важного в оценке эффективности лечения аспекта, как рецидив заболевания. В распоряжении имеются единичные работы, посвященные этому вопросу. Так, J. Bures отмечает высокую частоту рецидива СИБР после эффективной терапии рифаксимином, достигающую 44% спустя 9 мес [11]. Аналогичный процент рецидива был определен у пациентов с болезнью Паркинсона и СИБР через 6 мес после успешного лечения рифаксимином [112]. Умозрительно все же некоторые авторы [31, 104] останавливаются на очевидном выводе – прогноз СИБР и риск его рециди-

ва после успешной антибиотикотерапии зависят, прежде всего, от воздействия на первичное фоновое заболевание, которое способствовало контаминации тонкой кишки. М. Gabrielli справедливо указывает, что рецидив СИБР в случае сохранения предрасполагающих причин часто приводит к хронизации процесса и сложной, а порой невозможной, консервативной коррекции [113].

Вместе с тем мы не встречали литературных данных, где описывалась бы этиотропная консервативная терапия. Стоит признать, что при отсутствии воздействия на причину заболевания успешное патогенетическое лечение будет временным. С учетом роли причин СИБР анатомического характера, на которые невозможно повлиять консервативными методами, обсуждение в современной литературе проблемы лечения СИБР только в консервативном ключе оставляет много вопросов. Сложившаяся ситуация уподобляется аналогии с безуспешным применением анальгетиков у пациента, который постоянно травмирует палец между дверью и дверным проемом.

В отечественной медицине этиотропный подход признается ведущим при планировании терапии и определяет клиническое мышление у врача. Так, принято воздерживаться от антибиотикотерапии, если хирург уверен в полноценном дренировании абсцесса или источник инфекции (аппендицит) радикально удален. Санация причины заболевания часто снимает необходимость применения патогенетически обоснованных методов лечения, потому что разрывается порочный круг заболевания и организм как высокоорганизованная система самостоятельно приходит к равновесному состоянию. Напротив, успешное воздействие на звенья патогенеза не исключает постоянного негативного воздействия первопричины болезни. В таком случае болезнь всегда возвращается, но уже в менее благоприятных для организма условиях, так как его адаптационные ресурсы исчерпаны.

Практика показывает, что такие пациенты обследуются и лечатся годами, эффективность лечения с каждым последующим курсом постепенно снижается до нуля. Кроме того, кумулируются побочные эффекты медикаментозной терапии. Раз за разом грубо нарушая микробиоценоз кишечника, антибиотикотерапия СИБР усугубляет течение причинного заболевания и становится самостоятельным патологическим процессом.

Изучение проблемы СИБР у пациентов с недостаточностью баугиниевой заслонки (НБЗ) и полученные положительные клинические результаты более чем у 500 оперированных пациентов показывают правомочность нашего мнения. Результаты проводимой иссле-

довательской работы дают интересные наблюдения. Так, аналогичный рифаксимину позитивный эффект наблюдался у пациентов с СИБР, которым выполнялись saniрующие кишечник манипуляции (предоперационная подготовка кишечника, подготовка кишечника перед колоноскопией, перед УЗИ брюшной полости, после рентгеноконтрастных исследований кишечника и т.д.). Пиковое и фоновое выделения водорода нормализовались, а при неудовлетворительной подготовке (выявленной при баугинопластике) выделение водорода соответствовало СИБР 1-й степени (по Т.А. Мечетиной) [17], что было значительно меньше по сравнению с исходными данными ($n = 30$, $p = 0,05$). Более того, экскреция водорода соответствовала критериям СИБР у таких пациентов уже через 3–4 нед после манипуляции, что указывается в рекомендациях по методике выполнения водородного дыхательного теста [115]. Наши данные согласуются с мнением J.A. Vanderhoof, что с помощью периодических промываний тонкой кишки (например, полиэтиленгликолем) можно обеспечить поддерживающую терапию в случаях рецидива СИБР [115].

Также исследовав 10 пациентов с доказанной по результатам ирригоскопии НБЗ и установленным СИБР через 1 мес после комплексной консервативной терапии, которая включала также два антибиотика, мы наблюдали возврат к показателям, соответствующим СИБР, имевшим место до консервативной терапии. Таким образом, создав клиническую экспериментальную модель применения внутрикишечных антибиотиков, а также обследовав пациентов после консервативной терапии СИБР, мы выявили низкую эффективность и нестойкость консервативной антибиотикотерапии и saniрующих кишечник манипуляций, на основании чего можно предполагать высокий риск рецидива СИБР.

Заключение

Невозможность провести этиотропную антибиотикотерапию СИБР при наличии органического поражения ЖКТ определяет симптоматическую направленность лечения, нестойкость терапевтического эффекта, частые рецидивы и, соответственно, повторные курсы лечения различными группами препаратов, что приводит к полипрогмазии и непрогнозируемому патоморфозу. Проведение неселективной внутрикишечной антибиотикотерапии одинаково губительно воздействует на инородную и на аутохтонную микрофлору кишечника, усугубляя дисбиотическое состояние. Высокие экономические затраты на лечение таких пациентов обусловлены многолетним стажем болезни, частыми курсами обследования и лечения с оформлением дней нетрудо-

способности, необходимостью в привлечении специалистов из других отраслей медицины (психиатры, пульмонологи, дерматологи, неврологи, аллергологи, функциональные диагносты и т.д.). Низкая эффективность лечения и нестойкость полученных результатов снижают качество жизни, влияют на трудовую, социальную и бытовую стороны жизни пациентов.

В условиях несостоятельности клапанных структур или измененной анатомии ЖКТ с развитием СИБР необходима, прежде всего, хирургическая коррекция указанных состояний [116, 117]. При упорном рецидивирующем течении функциональной патологии кишечника диагностический поиск должен быть расширен за счет ирригоскопии, колоноскопии, определения индикана мочи и проведения водородного дыхательного теста – методик выявления причин СИБР и его скрининг-диагностики. Любое хирургическое изменение соотношения и взаимодействия отделов пищеварительной трубки должно стремиться к сохранению арефлюксности между ними как необходимому условию профилактики возникновения избыточной колонизации несвойственными микроорганизмами.

Литература

1. Филиппова Т.В. Значение медико-генетического консультирования при заболеваниях органов пищеварения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. № 1. С. 56–61.
2. Рапопорт С.И., Жернакова Н.И., Процаев К.И., Кветной И.В. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки: морфофункциональные, нейроэндокринные и клинические параллели // Клин. медицина. 2008. № 5. С. 28–30.
3. Mahadeva S., Goh K.L. Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective // World J. Gastroenterol. 2006. V. 12, № 17. P. 2661–2666.
4. Drossman D.A., Corazzari E., Delvaux M., Spiller R., Talley N.J., Thompson W.G. et al. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. 3rd ed. McLean, VA: Degnon Associates, 2006. 30 p.
5. Фролькис А.В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. Л.: Медицина, 1991. 221 с.
6. Sperber A.D., Drossman D.A., Quigley E.M. The global perspective on irritable bowel syndrome: a Rome Foundation-World Gastroenterology Organisation symposium // Am. J. Gastroenterol. 2012. V. 107 (11). P. 1602–1609.
7. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста: учебное пособие. М.: Форте принт, 2011. 56 с.
8. Жаркова М.С., Маевская В., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных циррозом печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. Т. 22, № 5. С. 56–63.
9. Dae W.J., Kim K.T., Lee O.Y. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients // Dig. Dis. Sci. 2010. V.55. P. 1465–1471.
10. Pande C., Kumar A., Sarin S.K. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2009. V. 29. P. 1273–1281.
11. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D., Forst L.M., Rejchr T.S., Kventin A.J., Vorisek V., Kopasova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // World J. Gastroenterol. 2010. V. 28. P. 2978–2990.
12. Маевская Е.А., Черёмушкин С.В., Кривобородова Н.А., Кучерявый Ю.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: от последних научных данных к рутинной практике // Клин. перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2013. № 5. С. 30–41.
13. Ford A.C., Spiegel B.M., Talley N.J., Moayyedi P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2009. V. 7. P. 1279–1286.
14. Mann N.S., Limoges-Gonzales M. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome // Hepatogastroenterology. 2009. V. 56. P. 718–721.
15. Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A doubleblind, randomized, placebo-controlled study // Am. J. Gastroenterol. 2003. V. 98 (2). P. 412–419.
16. Scarpellini E., Giorgio V., Gabrielli M. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study // J. Pediatr. 2009. V. 155. P. 416–420.
17. Мечетина Т.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке после холецистэктомии: дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 134 с.
18. Dominguez-Munoz J.E. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency // Curr. Gastroenterol. Rep. 2007. V. 9 (2). P. 116–122.
19. Mancilla A.C., Madrid A.M., Hurtado H.C. Small intestine bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis // Rev. Med. Chil. 2008. V. 136 (8). P. 976–980.
20. Fridge J.L., Conrad C., Gerson L., Castillo R.O., Cox K. Risk factors for small bowel bacterial overgrowth in cystic fibrosis // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2007. V. 44. P. 212–218.
21. George N.S., Sankineni A., Parknan H.P. Small intestinal bacterial overgrowth in gastroparesis // Dig. Dis. Sci. 2014. V. 59 (3). P. 645–652.
22. Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M., Elisei W. Assessment of small intestinal bacterial overgrowth in uncomplicated acute diverticulitis of the colon // World J. Gastroenterol. 2005. V. 11. P. 2773–2776.
23. Rubio-Tapia A., Bartom S.H., Rosenblatt J.E., Murray J.A. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease // J. Clin. Gastroenterol. 2009. V. 43. P. 157–161.
24. Grover M., Kanazawa M., Palsson O.S., Chitkara D.K., Gangarosa L.M., Drossman D.A., Whitehead W.E. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: association with colon motility, bowel symptoms, and psychological distress // Neurogastroenterol. Motil. 2008. V. 20. P. 998–1008.
25. Lupascu A., Gabrielli M., Lauritano E.C., Scarpellini E., Santoliquido A., Cammarota G., Flore R., Tondi P., Pola P., Gasbarrini G., Gasbarrini A. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. V. 22. P. 1157–1160.
26. Pimentel M., Wallace D., Hallegua D., Chow E., Kong Y., Park S., Lin H.C. A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing // Ann. Rheum. Dis. 2004. V. 63. P. 450–452.
27. Sabaté J.M., 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. V. 18. P. 371–377.
28. *Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шентулин А.А., Ивашкин В.Т.* Физиологическое значение кишечной микрофлоры // *РЖГГК.* 2011. Т. 21, № 5. С. 17–27.
29. *Витебский Я.Д.* Очерки хирургии илеоцекального отдела кишечника. М.: Медицина, 1973. 111 с.
30. *Мартынов В.Л.* Рефлюксы пищеварительного тракта и их хирургическая коррекция: дис. ... д-ра мед. наук. Саранск, 2006. 261 с.
31. *Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В., Маевская Е.А., Сутугина Е.А.* Взаимосвязь синдромов раздраженного кишечника и избыточного бактериального роста: есть ли она? // *РЖГГК.* 2014. № 2. С. 5–14.
32. *Lawley T.D., Walker A.W.* Intestinal colonization resistance // *Immunology.* 2012. V. 138. P. 1–11.
33. *Leser T.D., Molbak L.* Better living through microbial action: the benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host // *Environ Microbiol.* 2009. V. 11. P. 2194–2206.
34. *Maukonen J., Matto J., Suihko M.L., Saarela M.* Intra-individual diversity and similarity of salivary and faecal microbiota // *J. Med. Microbiol.* 2008. V. 12. P. 1560–1568.
35. *Hayashi H., Takahashi R., Nishi T., Sakamoto M., Benno Y.* Molecular analysis of jejunal, ileal, caecal and recto-sigmoidal human colonic microbiota using *16S rRNA* gene libraries and terminal restriction fragment length polymorphism // *J. Med. Microbiol.* 2005. V. 11. P. 1093–1101.
36. *Lapierre P., Gogarten J.P.* Estimating the size of the bacterial pan-genome // *Trends Genet.* 2009. V. 25. P. 107–110.
37. *Gill N., Finlay B.B.* The gut microbiota: challenging immunology // *Nat. Rev. Immunol.* 2011. V. 11. P. 636–637.
38. *Norin E., Midtvedt T.* Intestinal microflora functions in laboratory mice claimed to harbor a “normal” intestinal microflora. Is the SPF concept running out of date? // *Anaerobe.* 2010. V. 16. P. 311–313.
39. *Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science.* 2005. V. 308. P. 1635–8.
40. *Macpherson A.J., McCoy K.D., Johansen F.E., Brandtzaeg P.* The immune geography of IgA induction and function // *Mucosal Immunol.* 2008. V. 1. P. 11–22.
41. *Johansson M.E., Hansson G.C.* Keeping bacteria at a distance // *Science.* 2011. V. 334. P. 182–183.
42. *McGuckin M.A., Linden S.K., Sutton P., Florin T.H.* Mucin dynamics and enteric pathogens // *Nat. Rev. Microbiol.* 2011. V. 9. P. 265–278.
43. *Vaishnava S., Yamamoto M., Severson K.M. et al.* The antibacterial lectin RegIIIc promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine // *Science.* 2011. V. 334. P. 255–258.
44. *Tap J., Mondot S., Levenez F. et al.* Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core // *Environ Microbiol.* 2009. V. 11. P. 2574–2584.
45. *Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T. et al.* A core gut microbiome in obese and lean twins // *Nature.* 2009. V. 457. P. 480–484.
46. *Servin A.L.* Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens // *FEMS Microbiol. Rev.* 2004. V. 28. P. 405–440.
47. *Flint H.J., Duncan S.H., Scott K.P., Louis P.* Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health // *Environ Microbiol.* 2007. V. 9. P. 1101–1111.
48. *Juge N.* Microbial adhesins to gastrointestinal mucus // *Trends Microbiol.* 2012. V. 20. P. 30–9.
49. *Marteyn B., Scorza F.B., Sansonetti P.J., Tang C.* Breathing life into pathogens: the influence of oxygen on bacterial virulence and host responses in the gastrointestinal tract // *Cell Microbiol.* 2011. V. 13. P. 171–176.
50. *Altier C.* Genetic and environmental control of salmonella invasion // *J. Microbiol.* 2005. V. 43. P. 85–92.
51. *Marteyn B., West N.P., Browning D.F. et al.* Modulation of *Shigella* virulence in response to available oxygen *in vivo* // *Nature.* 2010. V. 465. P. 355–358.
52. *Dobson A., Cotter P.D., Ross R.P., Hill C.* Bacteriocin production: a probiotic trait? // *Appl. Environ. Microbiol.* 2012. V. 78. P. 1–6.
53. *Gong H.S., Meng X.C., Wang H.* Mode of action of plantaricin MG, a bacteriocin active against *Salmonella typhimurium* // *J. Basic Microbiol.* 2010. V. 50 (1). P. 37–45.
54. *Rea M.C., Sit C.S., Clayton E. et al.* Thuricin CD, a posttranslationally modified bacteriocin with a narrow spectrum of activity against *Clostridium difficile* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107. P. 9352–9357.
55. *Camilli A., Bassler B.L.* Bacterial small-molecule signaling pathways // *Science.* 2006. V. 311. P. 1113–1116.
56. *Gantois I., Ducatelle R., Pasmans F., Haesebrouck F., Hautefort I., Thompson A., Hinton J.C., Van Immerseel F.* Butyrate specifically down-regulates salmonella pathogenicity island 1 gene expression // *Appl. Environ. Microbiol.* 2006. V. 72. P. 946–949.
57. *Duncan S.H., Louis P., Thomson J.M., Flint H.J.* The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota // *Environ Microbiol.* 2009. V. 11. P. 2112–2122.
58. *Veiga P., Gallini C.A., Beal C. et al.* Bifidobacterium animalissubsp.lactis fermented milk product reduces inflammation by altering a niche for colitogenic microbes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107. P. 18132–18137.
59. *Wong J.M., de Souza R., Kendall C.W., Emam A., Jenkins D.J.* Colonic health: fermentation and short chain fatty acids // *J Clin Gastroenterol.* 2006. V. 40. P. 235–243.
60. *Fukuda S., Toh H., Hase K. et al.* Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate // *Nature.* 2011. V. 469. P. 543–547.
61. *Artis D.* Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut // *Nat Rev Immunol.* 2008. V. 8. P. 411–420.
62. *Atarashi K., Nishimura J., Shima T. et al.* ATP drives lamina propria TH17 cell differentiation // *Nature.* 2008. V. 455. P. 808–812.
63. *Satoh-Takayama N., Vosshenrich C.A., Lesjean-Pottier S. et al.* Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46+ cells that provide innate mucosal immune defense // *Immunity.* 2008. V. 29. P. 958–970.
64. *Lee Y.K., Menezes J.S., Umesaki Y., Mazmanian S.K.* Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. V. 108 (1). P. 4615–4622.
65. *Josefowicz S.Z., Niec R.E., Kim H.Y., Treuting P., Chinen T., Zheng Y., Umetsu D.T., Rudensky A.Y.* Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation // *Nature.* 2012. V. 482. P. 395–399.
66. *Round J.L., Mazmanian S.K.* Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107. P. 12204–12209.
67. *O'Mahony C., Scully P., O'Mahony D. et al.* Commensal-induced regulatory T cells mediate protection against pathogen-stimulated NF- κ B activation // *PLoS Pathog.* 2008. V. 4. P. e1000112.

68. Atarashi K., Tanoue T., Shima T. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species // Science. 2011. V. 331. P. 337–341.
69. Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N. et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria // Cell. 2009. V. 139. P. 485–498.
70. Maslowski K.M., Vieira A.T., Ng A. et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43 // Nature. 2009. V. 461. P. 1282–6.
71. Falkow S. What is a pathogen? // ASM News. 1997. V. 63. P. 359–365.
72. Stecher B., Hardt W.D. The role of microbiota in infectious disease // Trends Microbiol. 2008. V. 16. P. 107–114.
73. Coombes B.K., Valdez Y., Finlay B.B. Evasive maneuvers by secreted bacterial proteins to avoid innate immune responses // Curr. Biol. 2004. V. 14. P. 856–867.
74. Stecher B., Robbiani R., Walker A.W. et al. Salmonella enterica serovar typhimurium exploits inflammation to compete with the intestinal microbiota // PLoS Biol. 2007. V. 5. P. 2177–2189.
75. Iwasaki A., Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses // Nat Immunol. 2004. V. 5. P. 987–995.
76. Kawai T., Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition // Int. Immunol. 2009. V. 21. P. 317–337.
77. Barthel M., Hapfelmeier S., Quintanilla-Martinez L. et al. Pretreatment of mice with streptomycin provides a Salmonella enterica serovar Typhimurium colitis model that allows analysis of both pathogen and host // Infect. Immun. 2003. V. 71. P. 2839–2858.
78. Lee S.J., McLachlan J.B., Kurtz J.R., Fan D., Winter S.E., Baumler A.J., Jenkins M.K., McSorley S.J. Temporal expression of bacterial proteins instructs host CD4 T cell expansion and Th17 development // PLoS Pathog. 2012. V. 8. P. e1002499.
79. Broz P., Monack D.M. Molecular mechanisms of inflammation activation during microbial infections // Immunol. Rev. 2011. V. 243. P. 174–190.
80. Finlay B.B., Brumell J.H. Salmonella interactions with host cells: *in vitro* to *in vivo* // Philos Trans R Soc. Lond. B Biol. Sci. 2000. V. 355. P. 623–631.
81. Stelter C., Kappeli R., Konig C., Krah A., Hardt W.D., Stecher B., Bumann D. Salmonella induced mucosal lectin RegIIIb kills competing gut microbiota // PLoS ONE. 2011. V. 6. P. e20749.
82. Liu J.Z., Jellbauer S., Poe A.J. et al. Zinc sequestration by the neutrophil protein calprotectin enhances salmonella growth in the inflamed gut // Cell. Host. Microbe. 2012. V. 11. P. 227–239.
83. Thiennimitr P., Winter S.E., Winter M.G. et al. Intestinal inflammation allows Salmonella to use ethanolamine to compete with the microbiota // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. V. 108. P. 17480–17485.
84. Lawley T.D., Bouley D.M., Hoy Y.E., Gerke C., Relman D.A., Monack D.M. Host transmission of Salmonella enterica serovar Typhimurium is controlled by virulence factors and indigenous intestinal microbiota // Infect. Immun. 2008. V. 76. P. 403–416.
85. Dethlefsen L., Relman D.A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. V. 108 (1). P. 4554–4561.
86. Blaser M.J., Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? // Nat. Rev. Microbiol. 2009. V. 7. P. 887–894.
87. Antonopoulos D.A., Huse S.M., Morrison H.G., Schmidt T.M., Sogin M.L., Young V.B. Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation // Infect. Immun. 2009. V. 77. P. 2367–2375.
88. Brandl K., Plitas G., Mihu C.N. et al. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits // Nature. 2008. V. 455. P. 804–807.
89. Wilson K.H., Perini F. Role of competition for nutrients in suppression of Clostridium difficile by the colonic microflora // Infect. Immun. 1988. V. 56. P. 2610–2614.
90. Rupnik M., Wilcox M.H., Gerding D.N. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis // Nat. Rev. Microbiol. 2009. V. 7. P. 526–536.
91. Shen A. Clostridium difficile toxins: mediators of inflammation // J. Innate Immun. 2012. V. 4. P. 149–158.
92. Lamont J.T., Theodore E., Woodward A. How bacterial enterotoxins work: insights from *in vivo* studies // Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. 2002. V. 113. P. 167–180.
93. Buffie C.G., Jarchum I., Equinda M. et al. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to Clostridium difficile-induced colitis // Infect. Immun. 2012. V. 80. P. 62–73.
94. Lawley T.D., Croucher N.J., Yu L. et al. Proteomic and genomic characterization of highly infectious Clostridium difficile 630 spores // J. Bacteriol. 2009. V. 191. P. 5377–5386.
95. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // N. Engl. J. Med. 2002. V. 346. P. 334–339.
96. Moore S.R. Update on prolonged and persistent diarrhea in children // Curr. Opin. Gastroenterol. 2011. V. 27. P. 19–23.
97. Cooper M.A., Shlaes D. Fix the antibiotics pipeline // Nature. 2011. V. 472. P. 32.
98. Bron P.A., van Baarlen P., Kleerebezem M. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa // Nat. Rev. Microbiol. 2012. V. 10. P. 66–78.
99. Lembo A., Zakko S.F., Ferreira N.L. Rifaximin for the treatment of diarrhea associated irritable bowel syndrome: short term treatment leading to long term sustained response // Gastroenterology. 2008. V. 134 (4, suppl. 1). P. 545.
100. Pimentel M., Lembo A., Chey W.D. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation // N. Engl. J. Med. 2011. V. 364. P. 22–32.
101. Плотникова Е.Ю., Борщ М.В., Краснова М.В., Баранова Е.Н. Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике // Лечащий врач. 2013. № 4. URL: <http://www.lvrach.ru/2013/02/15435625>.
102. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В. Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника: метод. рекомендации для врачей. М., 2013. 80 с.
103. Агафонова Н.А. Невсасывающиеся (кишечные) антибактериальные препараты в гастроэнтерологии: спектр применения рифаксимины // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2009. № 1. С. 61–66.
104. Lauritano E.C., Gabrielli M., Scarpellini E. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2009. V. 13 (2). P. 111–116.
105. Gasbarrini A., Lauritano E.C., Gabrielli M. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment // Dig. Dis. 2007. V. 25 (3). P. 237–240.
106. Peralta S., Cottone C., Doveri T. et al. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with Rifaximin // World J. Gastroenterol. 2009. V. 5 (21). P. 2628–2631.

107. Scarpellini E., Gabrielli M., Lauritano C.E. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth // *Aliment Pharmacol. Ther.* 2007. V. 25 (7). P. 781–786.
108. Dupont H.L., Jiang Z.D., Ericsson C.D. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial // *Clin. Infect. Dis.* 2001. V. 33 (II). P. 1807–1815.
109. Lakshmi C.P., Ghoshal U.C., Kumar S., Goel A., Misra A., Mohindra S. et al. Frequency and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver and extra hepatic portal venous obstruction // *Dig. Dis. Sci.* 2010. V. 55. P. 1142–1148.
110. Attar A., Flourie B., Rambaud J.C. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial // *Gastroenterology.* 1999. V. 117, № 4. P. 794–797.
111. Barbara G., Stanghellini V., de Giorgio R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* 2004. V. 126 (3). P. 693–702.
112. Gabrielli M., Bonazzi P., Scarpellini E., Bendi A.E., Lauritano E.C., Fasano A., Ceravolo M.G., Capecchi M., Rita Bentivoglio A., Provinciali L., Tonali P.A., Gasbarrini A. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2011. V. 26. P. 889–892.
113. Gabrielli M., Angelo G.D., Rienzo T.D.I., Scarpellini E., Ojetti V. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2013. V. 17. P. 30–35.
114. Ledochowski M., Ledochowski E., Eisenmann A. Hydrogen Breath tests. 1st ed. Innsbruck: Akademie, 2008. 59 p.
115. Vanderhoof J.A., Young R.J. Etiology and pathogenesis of bacterial overgrowth. Clinical manifestations and diagnosis of bacterial overgrowth. Treatment of bacterial overgrowth. UpToDate online, V. 18.1. Wellesley, 2010. URL: <http://www.uptodate.com>
116. Iyer K. Nontransplant surgery for short bowel syndrome. In: Buchan AL, editor. // *Clinical Nutrition in Gastrointestinal Disease.* Thorofare: Slack, 2006. P. 367–373.
117. Kopacova M., Bures J., Cyrany J., Kohoutova D., Förstl M., Rejchrt S., Kvetina J., Vorisek V. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2010. V. 16 (24). P. 2978–2990.

Поступила в редакцию 02.03.2015 г.

Утверждена к печати 27.05.2015 г.

Мартынов Владимир Леонидович (✉) – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры «Хирургические болезни», ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 12 г. Нижнего Новгорода», г. Нижний Новгород.

Хайрдинов Артур Хасянович – врач-хирург хирургического отделения ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 12 г. Нижнего Новгорода», г. Нижний Новгород.

✉ **Хайрдинов Артур Хасянович**, тел. 8-930-701-95-04; e-mail: xirurg.net@yandex.ru

THE ETHIOPATOGENESIS AND THE ANALYSIS OF AN ANTIBIOTIC TREATMENT OF A SMALL INTESTINE BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME

Martynov V.L., Khairdinov A.Kh.

City Clinical Hospital № 12 of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation

ABSTRACT

Article is attempt of the critical analysis of modern approaches to treatment of a small intestine bacterial overgrowth syndrome (SIBO). SIBO now is one of the major problems in gastroenterology. At the same time, the bacterial overgrowth is cause and consequence of many diseases of digestive system and extradigestive manifestations. Many researches testify to prevalence of SIBO in patients with digestive diseases. However, pathogenesis of a disease is studied insufficiently today. Nevertheless, the available data of scientific researches allow to belong to the offered ways of diagnostics and treatment critically.

Data on physiology of microbiota of the digestive tract of the healthy person are provided in a review. Mechanisms of antimicrobial resistance of a microbiota of intestines are considered. Interrelations between an antibiotic-associated degeneration of normal flora and bacterial overgrowth are presented. The analysis of an antibiotic therapy of SIBO indicates low efficiency and also possible ways became chronic disease and frequent recurrence of an illness. The multiple-factors and complexity of pathogenesis of SIBO are led authors to a conclusion to use etiopathogenesis approaches for solution of SIBO.

KEY WORDS: a small intestine of bacterial overgrowth syndrome, antibioticotherapy, rifaximin.

Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 3, pp. 49–62

References

1. Filippova T.V. Znachenie mediko-geneticheskogo konsul'tirovaniya pri zabolevaniyakh organov pishchevareniya [Value of medico-genetic consultation at diseases of the digestive system]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2014, no. 1, pp. 56–61 (in Russian).
2. Rapoport S.I., Zhernakova N.I., Proshchayev K.I., Kvetnoy I.V. Yazvennaya bolezni' zheludka i 12-perstnoy kishki: morfofunktsional'nye, neuroendokrinnye i klinicheskie paralleli [Stomach ulcer and duodenal: morphofunctional, neuroendocrine and clinical parallels]. *Klinicheskaya meditsina – Clinical Medicine*, 2008, no. 5, pp. 28–30 (in Russian).
3. Mahadeva S., Goh K.L. Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective. *World J. Gastroenterol.*, 2006, vol. 12, no. 17. P. 2661–2666.
4. Drossman D.A., Corazziari E., Delvaux M., Spiller R., Talley N.J., Thompson W.G. et al. *Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders*. 3 rd ed. McLean, VA: Degnon Associates, 2006. 30 p.
5. Frolik A.V. *Funktsional'nye zabolevaniya zheludochno-kishechnogo trakta* [Functional diseases of a digestive tract]. Leningrad, Meditsina Publ., 1991. 221 p. (in Russian).
6. Sperber A.D., Drossman D.A., Quigley E.M. The global perspective on irritable bowel syndrome: a Rome Foundation-World Gastroenterology Organisation symposium. *Am. J. Gastroenterol.*, 2012, vol. 107 (11), pp. 1602–1609.
7. Ardatskaya M.D., *Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta: uchebnoe posobie* [Small intestine bacterial overgrowth syndrome]. Moscow, Forte print Publ., 2011. 56 p. (in Russian).
8. Zharkova M.S., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Vliyaniye sindroma izbytochnogo bakterial'nogo rosta i bakterial'noy translokatsii na techeniye zabolevaniya u bol'nykh tsirrozmom pecheni [Influence of a syndrome of bacterial overgrowth and bacterial translocation on the course of a disease at patients with cirrhosis]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2012, vol. 22, no. 5, pp. 56–63 (in Russian).
9. Dae W.J., Kim K.T., Lee O.Y. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients. *Dig. Dis. Sci.*, 2010, vol. 55, pp. 1465–1471.
10. Pande C., Kumar A., Sarin S.K. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009, vol. 29, pp. 1273–1281.
11. Bures J., Cyran J., Kohoutova D., Forst L.M., Rejchr T.S., Kventin A.J., Vorisek V., Kopasova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J. Gastroenterol.*, 2010, vol. 28. P. 2978–2990.
12. Maevskaya E.A., Cheremushkin S.V., Krivoborodova N.A., Kucheryavyy Yu.A. Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta v tonkoy kishke: ot poslednikh nauchnykh dannykh k rutinnoy praktike [Syndrome of bacterial overgrowth in a small intestine: from the latest scientific data to routine practice]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2013, no. 5, pp. 30–41 (in Russian).
13. Ford A.C., Spiegel B.M., Talley N.J., Moayyedi P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, vol. 7, pp. 1279–1286.
14. Mann N.S., Limoges-Gonzales M. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology*, 2009, vol. 56, pp. 718–721.
15. Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A doubleblind, randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, vol. 98 (2), pp. 412–419.
16. Scarpellini E., Giorgio V., Gabrielli M. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study. *J. Pediatr.*, 2009, vol. 155, pp. 416–420.
17. Mechetina T.A. *Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta v tonkoy kishke posle kholetsistektomii* [Syndrome of bacterial overgrowth in a small intestine after a choletsistektomiya. Diss. Dr. med. sci.]. Moscow, 2011. 134 p. (in Russian).
18. Dominguez-Munoz J.E. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr. Gastroenterol Rep.*, 2007, vol. 9 (2), pp. 116–122.
19. Mancilla A.C., Madrid A.M., Hurtado H.C. Small intestine bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis. *Rev. Med. Chil.*, 2008, vol. 136 (8), pp. 976–980.
20. Fridge J.L., Conrad C., Gerson L., Castillo R.O., Cox K. Risk factors for small bowel bacterial overgrowth in cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2007, vol. 44, pp. 212–218.
21. George N.S., Sankineni A., Parkman H.P. Small intestinal bacterial overgrowth in gastroparesis. *Dig. Dis. Sci.*, 2014, vol. 59 (3), pp. 645–652.
22. Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M., Elisei W. Assessment of small intestinal bacterial overgrowth in uncomplicated acute diverticulitis of the colon. *World J. Gastroenterol.*, 2005, vol. 11, pp. 2773–2776.
23. Rubio-Tapia A., Bartom S.H., Rosenblatt J.E., Murray J.A. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2009, vol. 43, pp. 157–161.
24. Grover M., Kanazawa M., Palsson O.S., Chitkara D.K., Gangarosa L.M., Drossman D.A., Whitehead W.E. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: association with colon motility, bowel symptoms, and psychological distress. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2008, vol. 20, pp. 998–1008.
25. Lupascu A., Gabrielli M., Lauritano E.C., Scarpellini E., Santoliquido A., Cammarota G., Flore R., Tondi P., Pola P., Gasbarrini G., Gasbarrini A. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2005, vol. 22, pp. 1157–1160.
26. Pimentel M., Wallace D., Hallegua D., Chow E., Kong Y., Park S., Lin H.C. A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, vol. 63, pp. 450–452.
27. Sabaté J.M., 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, vol. 18, pp. 371–377.
28. Kuchumova S.Yu., Poluektova E.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Fiziologicheskoe znachenie kishechnoy

- mikroflory [Physiological value of intestinal microflora]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2014, no. 2, pp. 5–14 (in Russian).
29. Vitebskiy Ya.D. *Ocherki khirurgii ileotsekal'nogo otdela kishhechnika* [Sketches of surgery of ileotsekalny department of intestines]. Moscow, Meditsina Publ., 1973. 111 p. (in Russian).
 30. Martynov V.L. *Reflyuksy pishchevaritel'nogo trakta i ikh khirurgicheskaya korrektsiya* [Refluxes of a digestive tract and their surgical correction. Diss. Dr. med. sci.]. Saransk, 2006. 261 p. (in Russian).
 31. Kucheryavyy Yu.A., Cheremushkin S.V., Maevskaya E.A., Sutugina E.A. Vzaimosvyaz' sindromov razdrzhennogo kishhechnika i izbytochnogo bakterial'nogo rosta: est' li ona? [Interrelation of syndromes of the angry intestines and excess bacterial growth: whether there is it?]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2014, no. 2, pp. 5–14 (in Russian).
 32. Lawley T.D., Walker A.W. Intestinal colonization resistance. *Immunology*, 2012, vol. 138, pp. 1–11.
 33. Leser T.D., Molbak L. Better living through microbial action: the benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host. *Environ Microbiol.*, 2009, vol. 11, pp. 2194–2206.
 34. Maukonen J., Matto J., Suihko M.L., Saarela M. Intra-individual diversity and similarity of salivary and faecal microbiota. *J. Med. Microbiol.*, 2008, vol. 12, pp. 1560–1568.
 35. Hayashi H., Takahashi R., Nishi T., Sakamoto M., Benno Y. Molecular analysis of jejunal, ileal, caecal and recto-sigmoidal human colonic microbiota using *16S rRNA* gene libraries and terminal restriction fragment length polymorphism. *J. Med. Microbiol.*, 2005, vol. 11, pp. 1093–1101.
 36. Lapiere P., Gogarten J.P. Estimating the size of the bacterial pan-genome. *Trends Genet.*, 2009, vol. 25, pp. 107–110.
 37. Gill N., Finlay B.B. The gut microbiota: challenging immunology. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, vol. 11, pp. 636–637.
 38. Norin E., Midtvedt T. Intestinal microflora functions in laboratory mice claimed to harbor a “normal” intestinal microflora. Is the SPF concept running out of date? *Anaerobe*, 2010, vol. 16, pp. 311–313.
 39. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 2005, vol. 308, pp. 1635–8.
 40. Johansson M.E., Hansson G.C. Keeping bacteria at a distance. *Science*, 2011, vol. 334, pp. 182–183.
 41. Macpherson A.J., McCoy K.D., Johansen F.E., Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol.*, 2008, vol. 1, pp. 11–22.
 42. McGuckin M.A., Linden S.K., Sutton P., Florin T.H. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2011, vol. 9, pp. 265–278.
 43. Vaishnava S., Yamamoto M., Severson K.M. et al. The antibacterial lectin RegIIIc promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine. *Science*, 2011, vol. 334, pp. 255–258.
 44. Tap J., Mondot S., Levenez F. et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol.*, 2009, vol. 11, pp. 2574–2584.
 45. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 2009, vol. 457, pp. 480–484.
 46. Servin A.L. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2004, vol. 28, pp. 405–440.
 47. Flint H.J., Duncan S.H., Scott K.P., Louis P. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environ Microbiol.*, 2007, vol. 9, pp. 1101–1111.
 48. Juge N. Microbial adhesins to gastrointestinal mucus. *Trends Microbiol.*, 2012, vol. 20, pp. 30–9.
 49. Marteyn B., Scorza F.B., Sansonetti P.J., Tang C. Breathing life into pathogens: the influence of oxygen on bacterial virulence and host responses in the gastrointestinal tract. *Cell Microbiol.*, 2011, vol. 13, pp. 171–176.
 50. Altier C. Genetic and environmental control of salmonella invasion. *J. Microbiol.*, 2005, vol. 43, pp. 85–92.
 51. Marteyn B., West N.P., Browning D.F. et al. Modulation of *Shigella* virulence in response to available oxygen *in vivo*. *Nature*, 2010, vol. 465, pp. 355–358.
 52. Dobson A., Cotter P.D., Ross R.P., Hill C. Bacteriocin production: a probiotic trait? *Appl. Environ. Microbiol.*, 2012, vol. 78, pp. 1–6.
 53. Gong H.S., Meng X.C., Wang H. Mode of action of plantaricin MG, a bacteriocin active against *Salmonella typhimurium*. *J. Basic Microbiol.*, 2010, vol. 50 (1), pp. 37–45.
 54. Rea M.C., Sit C.S., Clayton E. et al. Thuricin CD, a posttranslationally modified bacteriocin with a narrow spectrum of activity against *Clostridium difficile*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, vol. 107, pp. 9352–9357.
 55. Camilli A., Bassler B.L. Bacterial small-molecule signaling pathways. *Science*, 2006, vol. 311, pp. 1113–1116.
 56. Gantois I., Ducatelle R., Pasmans F., Haesebrouck F., Hautefort I., Thompson A., Hinton J.C., Van Immerseel F. Butyrate specifically down-regulates salmonella pathogenicity island 1 gene expression. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2006, vol. 72, pp. 946–949.
 57. Duncan S.H., Louis P., Thomson J.M., Flint H.J. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol.*, 2009, vol. 11, pp. 2112–2122.
 58. Veiga P., Gallini C.A., Beal C. et al. Bifidobacterium animalissubsp.lactis fermented milk product reduces inflammation by altering a niche for colitogenic microbes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, vol. 107, pp. 18132–18137.
 59. Wong J.M., de Souza R., Kendall C.W., Emam A., Jenkins D.J. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2006, vol. 40, pp. 235–243.
 60. Fukuda S., Toh H., Hase K. et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*, 2011, vol. 469, pp. 543–547.
 61. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, vol. 8, pp. 411–420.
 62. Atarashi K., Nishimura J., Shima T. et al. ATP drives lamina propria TH17 cell differentiation. *Nature*, 2008, vol. 455, pp. 808–812.
 63. Satoh-Takayama N., Vosshenrich C.A., Lesjean-Pottier S. et al. Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46+ cells that provide innate mucosal immune defense. *Immunity*, 2008, vol. 29, pp. 958–970.
 64. Lee Y.K., Menezes J.S., Umesaki Y., Mazmanian S.K. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108 (1), pp. 4615–4622.
 65. Josefowicz S.Z., Niec R.E., Kim H.Y., Treuting P., Chinen T., Zheng Y., Umetsu D.T., Rudensky A.Y. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation. *Nature*, 2012, vol. 482, pp. 395–

- 399.
66. Round J.L., Mazmanian S.K. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, vol. 107, pp. 12204–12209.
 67. O'Mahony C., Scully P., O'Mahony D. et al. Commensal-induced regulatory T cells mediate protection against pathogen-stimulated NF- κ B activation. *PLoS Pathog.*, 2008, vol. 4, pp. e1000112.
 68. Atarashi K., Tanoue T., Shima T. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science*, 2011, vol. 331, pp. 337–341.
 69. Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N. et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*, 2009, vol. 139, pp. 485–498.
 70. Maslowski K.M., Vieira A.T., Ng A. et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*, 2009, vol. 461, pp. 1282–6.
 71. Falkow S. What is a pathogen? *ASM News*, 1997, vol. 63, pp. 359–365.
 72. Stecher B., Hardt W.D. The role of microbiota in infectious disease. *Trends Microbiol.*, 2008, vol. 16, pp. 107–114.
 73. Coombes B.K., Valdez Y., Finlay B.B. Evasive maneuvers by secreted bacterial proteins to avoid innate immune responses. *Curr. Biol.*, 2004, vol. 14, pp. 856–867.
 74. Stecher B., Robbiani R., Walker A.W. et al. *Salmonella enterica* serovar typhimurium exploits inflammation to compete with the intestinal microbiota. *PLoS Biol.*, 2007, vol. 5, pp. 2177–2189.
 75. Iwasaki A., Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat. Immunol.*, 2004, vol. 5, pp. 987–995.
 76. Kawai T., Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int. Immunol.*, 2009, vol. 21, pp. 317–337.
 77. Barthel M., Hapfelmeier S., Quintanilla-Martinez L. et al. Pretreatment of mice with streptomycin provides a *Salmonella enterica* serovar Typhimurium colitis model that allows analysis of both pathogen and host. *Infect. Immun.*, 2003, vol. 71, pp. 2839–2858.
 78. Lee S.J., McLachlan J.B., Kurtz J.R., Fan D., Winter S.E., Baumler A.J., Jenkins M.K., McSorley S.J. Temporal expression of bacterial proteins instructs host CD4 T cell expansion and Th17 development. *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, pp. e1002499.
 79. Broz P., Monack D.M. Molecular mechanisms of inflammation activation during microbial infections. *Immunol. Rev.*, 2011, vol. 243, pp. 174–190.
 80. Finlay B.B., Brummel J.H. Salmonella interactions with host cells: *in vitro* to *in vivo*. *Philos Trans R Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2000, vol. 355, pp. 623–631.
 81. Stelter C., Kappeli R., König C., Krah A., Hardt W.D., Stecher B., Bümann D. Salmonella induced mucosal lectin RegIIIb kills competing gut microbiota. *PLoS ONE*, 2011, vol. 6, pp. e20749.
 82. Liu J.Z., Jellbauer S., Poe A.J. et al. Zinc sequestration by the neutrophil protein calprotectin enhances salmonella growth in the inflamed gut. *Cell. Host. Microbe*, 2012, vol. 11 P. 227–239.
 83. Thiennimitr P., Winter S.E., Winter M.G. et al. Intestinal inflammation allows Salmonella to use ethanolamine to compete with the microbiota. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, pp. 17480–17485.
 84. Lawley T.D., Bouley D.M., Hoy Y.E., Gerke C., Relman D.A., Monack D.M. Host transmission of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium is controlled by virulence factors and indigenous intestinal microbiota. *Infect. Immun.*, 2008, vol. 76, pp. 403–416.
 85. Dethlefsen L., Relman D.A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108 (1), pp. 4554–4561.
 86. Blaser M.J., Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat. Rev. Microbiol.*, 2009, vol. 7, pp. 887–894.
 87. Antonopoulos D.A., Huse S.M., Morrison H.G., Schmidt T.M., Sogin M.L., Young V.B. Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation. *Infect. Immun.*, 2009, vol. 77, pp. 2367–2375.
 88. Brandl K., Plitas G., Mihu C.N. et al. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature*, 2008, vol. 455, pp. 804–807.
 89. Wilson K.H., Perini F. Role of competition for nutrients in suppression of Clostridium difficile by the colonic microflora. *Infect. Immun.*, 1988, vol. 56, pp. 2610–2614.
 90. Rupnik M., Wilcox M.H., Gerding D.N. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2009, vol. 7, pp. 526–536.
 91. Shen A. Clostridium difficile toxins: mediators of inflammation. *J. Innate Immun.*, 2012, vol. 4, pp. 149–158.
 92. Lamont J.T., Theodore E., Woodward A. How bacterial enterotoxins work: insights from *in vivo* studies. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, 2002, vol. 113, pp. 167–180.
 93. Buffie C.G., Jarchum I., Equinda M. et al. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to Clostridium difficile-induced colitis. *Infect. Immun.*, 2012, vol. 80, pp. 62–73.
 94. Lawley T.D., Croucher N.J., Yu L. et al. Proteomic and genomic characterization of highly infectious Clostridium difficile 630 spores. *J. Bacteriol.*, 2009, vol. 191, pp. 5377–5386.
 95. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *N. Engl. J. Med.*, 2002, vol. 346, pp. 334–339.
 96. Moore S.R. Update on prolonged and persistent diarrhea in children. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2011, vol. 27, pp. 19–23.
 97. Cooper M.A., Shlaes D. Fix the antibiotics pipeline. *Nature*, 2011, vol. 472, pp. 32.
 98. Bron P.A., van Baarlen P., Kleerebezem M. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2012, vol. 10, pp. 66–78.
 99. Lembo A., Zakko S.F., Ferreira N.L. Rifaximin for the treatment of diarrhea associated irritable bowel syndrome: short term treatment leading to long term sustained response. *Gastroenterology*, 2008, vol. 134 (4, suppl. 1), pp. 545.
 100. Pimentel M., Lembo A., Chey W.D. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N. Engl. J. Med.* 2011, vol. 364, pp. 22–32.
 101. Plotnikova E.Yu., Borshch M.V., Krasnova M.V., Baranova E.N. Nekotorye aspekty diagnostiki i lecheniya izbytochnoy bakterial'noy kontaminatsii tonkoy kishki v klinicheskoy praktike [elektronnyy resurs] [Some aspects of diagnostics and treatment of an excess bacterial contamination of a small intestine in clinical practice]. *Lechashchiy vrach – The Practitioner*, 2013, no. 4, URL: <http://www.lvrach.ru/2013/02/15435625> (in Russian).
 102. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Cheremushkin S.V. *Evolutsiya predstavleniy o sindrome razdrzhenного kishchnika* [Evolution of ideas of a syndrome of the angry intestines]. Moscow, 2013. 80 p. (in Russian).

103. Agafonova N.A. Nevsasyvayushchiesya (kishechnye) antibakterial'nye preparaty v gastroenterologii: spektr primeneniya rifaksimina [Not soaking up (intestinal) antibacterial preparations in gastroenterology: range of application of a rifaximin]. *Consilium medicum. Gastroenterologia. – Consilium medicum. Gastroenterolog*, 2009, no. 1, pp. 61–66 (in Russian).
104. Lauritano E.C., Gabrielli M., Scarpellini E. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2009, vol. 13 (2), pp. 111–116.
105. Gasbarrini A., Lauritano E.C., Gabrielli M. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. *Dig. Dis.* 2007, vol. 25 (3), pp. 237–240.
106. Peralta S., Cottone C., Doveri T. et al. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with Rifaximin. *World J. Gastroenterol.*, 2009, vol. 5 (21), pp. 2628–2631.
107. Scarpellini E., Gabrielli M., Lauritano C.E. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2007, vol. 25 (7), pp. 781–786.
108. Dupont H.L., Jiang Z.D., Ericsson C.D. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, vol. 33 (11), pp. 1807–1815.
109. Lakshmi C.P., Ghoshal U.C., Kumar S., Goel A., Misra A., Mohindra S. et al. Frequency and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver and extra hepatic portal venous obstruction. *Dig. Dis. Sci.*, 2010, vol. 55, pp. 1142–1148.
110. Attar A., Flourie B., Rambaud J.C. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial. *Gastroenterology*, 1999, vol. 117, № 4, pp. 794–797.
111. Barbara G., Stanghellini V., de Giorgio R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2004, vol. 126 (3), pp. 693–702.
112. Gabrielli M., Bonazzi P., Scarpellini E. Bendi A.E., Lauritano E.C., Fasano A., Ceravolo M.G., Capecci M., Rita Bentivoglio A., Provinciali L., Tonali P. A., Gasbarrini A. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2011, vol. 26, pp. 889–892.
113. Gabrielli M., Angelo G.D., Rienzo T.D.I., Scarpellini E., Ojetti V. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2013, vol. 17, pp. 30–35.
114. Ledochowski M., Ledochowski E., Eisenmann A. Hydrogen Breath tests. 1st ed. Innsbruck: Akademie, 2008. 59 p.
115. Vanderhoof J.A., Young R.J. Etiology and pathogenesis of bacterial overgrowth. Clinical manifestations and diagnosis of bacterial overgrowth. Treatment of bacterial overgrowth. UpToDate online, Vol. 18.1. Wellesley, 2010. URL: <http://www.uptodate.com>
116. Iyer K. Nontransplant surgery for short bowel syndrome. In: Buchan AL, editor. Clinical Nutrition in Gastrointestinal Disease. Thorofare, Slack, 2006. Pp. 367–373.
117. Kopacova M., Bures J., Cyrany J., Kohoutova D., Förstl M., Rejchrt S., Kvetina J., Vorisek V. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.*, 2010, vol. 16 (24), pp. 2978–2990.

Martynov Vladimir L., City Clinical Hospital № 12 of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Khairdinov Artur Kh. (✉), City Clinical Hospital № 12 of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

✉ **Khairdinov Artur Kh.**, Ph.: 225-66-29, +7-930-701-95-04; e-mail: xirurg.net@yandex.ru