https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-15-20

BY-NC-SA

Диагностика синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке

Плавник Р. Г.[1], Тиванова Е. В.[2], Невмержицкий В. И.[3], Плавник Т. Э.[4], Губайдулина Л. И.[5], Калашникова М. А.[6], Елецкая А. О.[7], Ястребова Е. В.[8], Батюхно Т. А.[9]

[1] ООО «ИЗОКАРБ», Москва, Россия

[2] ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

[3] Московский физико-технический институт, Москва, Россия

[4] ГБУЗ «Городская поликлиника № 195» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

[5] ФГБУЗ «Клиническая Больница № 85 ФМБА России», Москва, Россия

[6] ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ», Москва, Россия

[7] КДЦ «Арбатский» НМХЦ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

[8] ООО «БЕСТ КЛИНИК», Москва, Россия

[9] ОКДЦ ПАО «Газпром», Москва, Россия

Для цитирования: Плавник Р. Г., Тиванова Е. В., Невмержицкий В. И., Плавник Т. Э., Губайдулина Л. И., Калашникова М. А., Елецкая А. О., Ястребова Е. В., Батюхно Т. А. Диагностика синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;196(12): 15–20. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-15-20

Плавник Роман Генрихович, к.м.н., заместитель генерального директора по науке и внедрению
Тиванова Елена Валерьевна, руководитель направления лабораторной медицины
Невмержицкий Василий Иванович, к.ф.-м.н., доцент кафедры прикладной физики
Плавник Татьяна Эдуардовна, врач-гастроэнтеролог
Губайдулина Ландыш Ильдусовна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог
Калашникова Марина Алексеевна, врач-гастроэнтеролог
Елецкая Анна Осиповна, врач-гастроэнтеролог Консультативно-диагностического центра
Ястребова Елена Вильевна, врач — аллерголог-иммунолог
Батюхно Татьяна Александровна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог

✉ *Для переписки:*
Плавник Роман Генрихович
rplavnik@isocarb.ru

Резюме

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) является широко распространенной патологией как самостоятельно, так и в сочетании с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, поэтому, своевременная и точная его диагностика остается весьма актуальной задачей.

Цель исследования: сравнительная оценка диагностической информативности двух методов диагностики СИБР — водородно-метанового дыхательного теста (ВМДТ) и анализа кала на короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК).

Материал и методы: Обследовано 65 пациентов в возрасте от 18 до 76 лет. 40 составили основную группу, с клиническими симптомами СИБР, и 25 — контрольную группу. Всем пациентам выполнены ВМДТ с тест-набором «СИБРТЕСТ» и анализ кала на КЖК. Для обоих тестов рассчитаны диагностическая чувствительность, специфичность и точность и проведена сравнительная оценка.

Результаты: ВМДТ показал чувствительность 90,24%, специфичность 95,83%, точность 92,3%. Анализ кала на КЖК показал, соответственно, чувствительность 90,24%, специфичность 50,0% и точность 75,38%.

Заключение: ВМДТ с тест-набором «СИБРТЕСТ» может быть рекомендован для диагностики СИБР. К тесту КЖК следует относиться с осторожностью ввиду высокой вероятности получения ложноположительных результатов.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, СИБР, водородно-метановый дыхательный тест, ВМДТ, тест-набор «СИБРТЕСТ», короткоцепочечные жирные кислоты

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-15-20

Diagnostics of the Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome

R. G. Plavnik[1], E. V. Tivanova[2], V. I. Nevmerzhitskiy[3], T. E. Plavnik[4], L. I. Gubaydulina[5], M. A. Kalashnikova[6], A. O. Eletskaja[7], E. V. Jastrebova[8], T. A. Batyukhno[9]

[1] «ISOCARB» LLC, Moscow, Russia
[2] Central Research Institute of Epidemiology, Rospotrebnadzor, Moscow, Russia
[3] Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia
[4] City Polyclinic195 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia
[5] Clinical Hospital 85 FMBA of Russia, Moscow, Russia
[6] Joint Hospital and Polyclinic of the Office of the President of the Russian Federation
[7] CDC "Arbatsky" NMSC named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia
[8] «BEST CLINIC» LLC, Moscow, Russia
[9] OKDC PJSC "Gazprom", Moscow, Russia

For citation: Plavnik R. G., Tivanova E. V., Nevmerzhitskiy V. I., Plavnik T. E., Gubaydulina L. I., Kalashnikova M. A., Eletskaja A. O., Jastrebova E. V., Batyukhno T. A. Diagnostics of the Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;196(12): 15–20. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-15-20

✉ *Corresponding author:*
Roman G. Plavnik
rplavnik@isocarb.ru

Roman G. Plavnik, Candidate of Medical Sciences, Deputy General Director for Science and Implementation; *ORCID: 0000–0001–5448–8812; SPIN: 9614–1127; Scopus Author ID: 57215951416*
Elena V. Tivanova, Head of Laboratory Medicine; *ORCID: 0000–0003–1286–2612*
Vasiliy I. Nevmerzhitskiy, Ph.D., Associate Professor of the Department of Applied Physics; *ORCID 0000–0003–4222–0944 SPIN: 6854–8596*
Tatiana E. Plavnik, gastroenterologist
Landish I. Gubaydulina, Candidate of Medical Sciences, gastroenterologist
Marina A. Kalashnikova, gastroenterologist; *ORCID: 0000–0003–2606–198X*
Anna O. Eletskaja, gastroenterologist
Elena V. Jastrebova, doctor — allergist-immunologist
Tatiana A. Batyukhno, Candidate of Medical Sciences, gastroenterologist

Summary

The Small Intestine Bacterial Overgrowth syndrome (SIBO) is a widespread pathology both independently and in combination with other diseases of the gastrointestinal tract, therefore, its timely and accurate diagnosis remains a very urgent task.

Aim. Purpose of the study: comparative assessment of the diagnostic information content of two methods for diagnosing SIBO — hydrogen-methane breath test (HMBT) and stool analysis for short-chain fatty acids (SCFA).

Material and Methods: 65 patients aged from 18 to 76 years were examined. 40 made up the main group, with clinical symptoms of SIBO, and 25 — the control group. All patients underwent HMBT with the «SIBRTEST» test kit and stool analysis for SCFA. For both tests, diagnostic sensitivity, specificity, and accuracy were calculated and comparatively evaluated.

Results: HMBT showed sensitivity 90.24%, specificity 95.83%, accuracy 92.3%. The analysis of feces for SCFA showed, respectively, a sensitivity of 90.24%, a specificity of 50.0% and an accuracy of 75.38%.

Conclusion: HMBT with the SIBRTEST test kit can be recommended in the diagnosis of SIBO. The SCFA test should be treated with caution due to the high probability of false positive results.

Keywords: small intestinal bacterial overgrowth syndrome, SIBO, hydrogen-methane breath test, HMBT, «SIBRTEST» test kit, short-chain fatty acids

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Сокращения:

ВМДТ – водородно-метановый дыхательный тест
КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты
МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации
СИБР – синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке
С – специфичность
СРК – синдром раздраженного кишечника
Т – точность
ФД – функциональная диспепсия
Ч – чувствительность
CH_4 – метан
H_2 – водород
HMBT – hydrogen-methane breath test
SCFA – short-chain fatty acids
SIBO – Small Intestine Bacterial Overgrowth syndrome

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР, англ. – SIBO) – это патологическое состояние, возникающее вследствие бактериальной контаминации тонкой кишки патогенной, в основном анаэробной микрофлорой и характеризующееся функциональными нарушениями пищеварительной системы [1]. Наиболее частыми клиническими проявлениями СИБР являются вздутие живота, повышенное газообразование, «урчание» в животе, сопровождающееся, как правило, послаблением стула и снижение массы тела. Распространенность СИБР у пациентов гастроэнтерологического профиля достаточно высока [2]. Проведенные метаанализы демонстрируют, что СИБР часто встречается у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК), от 35,5 до 38% [3], функциональной диспепсией (ФД) – 34,73% [2] и другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Высокая клиническая актуальность СИБР диктует необходимость точной и своевременной его диагностики. «Условным» золотым стандартом диагностики принято считать количественное исследование культуры тонкокишечного аспирата, взятого в асептических условиях [4, 5]. Вместе с тем, многие авторы отмечают, что данное исследование не получило широкое распространение в диагностике СИБР, так как является весьма трудоемким и, как следствие, малодоступным [6, 7]. Разумной альтернативой исследованию тонкокишечного аспирата явился водородно-метановый дыхательный тест (ВМДТ), который при сопоставимой точности обладает такими преимуществами, как неинвазивность, доступность и простота выполнения [8, 9]. Результатом мировых исследований в области применения ВМДТ стал Североамериканский консенсус (2015), определивший основные критерии применения теста в клинической практике [10, 11]. В России применение ВМДТ регламентировано действующими клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника (СРК) [12]. В дополнение к существующим методам диагностики СИБР в последние годы разработан и внедрен в практику способ диагностики состояния микробиоценоза кишечника (No рег. Удостоверения ФС-2006/030-у от 17.03.2006 МЗ РФ), основанный на определении короткоцепочечных (монокарбоновых) жирных кислот (КЖК), являющихся метаболитами в основном анаэробных микроорганизмов, методом газожидкостного хроматографического анализа [13]. Вместе с тем, в доступной литературе мы не нашли данных о сравнительной оценке диагностической информативности двух тестов (ВМДТ и КЖК) в диагностике СИБР, что явилось основанием для проведения настоящего исследования, которое выполнено в форме проспективного контролируемого исследования в рамках проведения клинических испытаний медицинского изделия «СИБРТЕСТ» (тест-набор для водородно-метанового дыхательного теста на синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке) и одобрено Локальным Этическим комитетом Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора» (протокол № 107 от 10.07.20).

Материал и методы

В группу для исследования включены 65 пациентов на амбулаторном приеме врачей-гастроэнтерологов поликлиник г. Москвы, давших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Мужчин было – 19, женщин – 46. Возраст участников исследования колебался от 18 до 76 лет (средний возраст 40,14 ± 12,8 лет). Все пациенты разделены на две группы: основную и контрольную. Критерием включения в основную группу являлось наличие у испытуемых клинических симптомов СИБР (вздутие живота и/или повышенное газообразование, «урчание» в животе, сопровождающееся послаблением стула, снижение массы тела). Критерием включения в контрольную группу было отсутствие перечисленных симптомов СИБР. Критерием исключения пациентов из исследования являлось наличие у них в анамнезе диагностированного ранее СРК, который манифестирует такие же клинические симптомы, как и СИБР, что затрудняет дифференциальную диагностику этих патологических состояний. В основную группу вошли 40 пациентов, в контрольную – 25.

В качестве диагностики СИБР всем пациентам обеих групп выполнен водородно-метановый дыхательный тест (ВМДТ) с тест-набором «СИБРТЕСТ», содержащим 10,0 г лактулозы, который предназначен для неинвазивной диагностики СИБР. Биохимический принцип теста основан на исследовании динамики выделения водорода и метана в выдыхаемом воздухе пациента после приёма препарата лактулозы. Лактулоза, являясь синтетическим дисахаридом, состоящим из остатков молекул фруктозы и галактозы, не усваивается в организме человека и поэтому всегда подвергается процессу ферментации (брожения) в кишечнике. Это процесс происходит при участии бактерий кишечника с выделением водорода и метана, которые всасываются в кровь и, затем, выделяются с выдыхаемым воздухом. В норме процесс брожения и выделения H_2 и CH_4 с выдыхаемым воздухом начинается с момента попадания лактулозы в толстую кишку (примерно через 90 минут от момента приема), где в норме находится большое количество анаэробных бактерий. Выделение водорода и метана в выдыхаемом воздухе в срок от 30 до 90 минут от момента приема препарата указывает на наличие процесса ферментации лактулозы в тонкой кишке, на основании чего можно сделать вывод о том, что количество бактерий в этом отделе кишечника превышает физиологическую норму и, следовательно, диагностируется СИБР.

Всем пациентам ВМДТ выполнялся утром натощак. Проба каждого пациента состояла из 8 (восьми) образцов. Первый образец выдыхаемого воздуха взят в пакет тест-набора «СИБРТЕСТ» до принятия пациентом лактулозы (базовый), со второго по восьмой образцы взяты через 15, 30, 45, 60, 75, 90 и 120 минут после принятия 10 г лактулозы в составе тест-набора «СИБРТЕСТ», растворенной в 200 мл воды. Пробы выдыхаемого воздуха исследовались на «Мониторе водорода, метана и кислорода в выдыхаемом воздухе GastroCH4ECK Gastrolyzer» с принадлежностями компании «Бэдфонт Сайентифик Лтд», Великобритания (Регистрационное удостоверение Росздравнадзора № РЗН 2014/2073 от 07 ноября 2014 года). Определялась концентрация водорода и метана в выдыхаемом воздухе в единицах ppm (миллионные доли). Качественные результаты теста («ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ»/ «ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ») оценивались в соответствии с Руководством пользователя прибора. Положительным считался результат при суммарном превышении концентрации водорода и удвоенной концентрации метана на 20 и более ppm по отношению к базовому значению через 45–60–75 минут после приема препарата.

В качестве альтернативного метода диагностики СИБР всем пациентам выполнен биохимический анализ кала на дисбактериоз (лабораторное исследование, основанное на определении уровня летучих короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, пропионовой, масляной), (КЖК), которые продуцируют микроорганизмы, живущие в желудочно-кишечном тракте, методом газожидкостной хроматографии, Номенклатура МЗ РФ (Приказ № 804н): А26.05.016 «Исследование микробиоценоза кишечника (дисбактериоз)» [13]. Результат теста считался «ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ» при сдвиге процентного содержания исследуемых КЖК (уксусной, пропионовой, масляной) в сторону увеличения процентного соотношения (в Ед) пропионовой и/или масляной кислот. Референсным значением для определения истинно положительного или истинно отрицательного результата теста считался результат, который был одинаковым как минимум в двух из трех тестов (клинические симптомы, ВМДТ, КЖК).

Диагностическая чувствительность для каждого теста определялась как доля положительных результатов, выявленных с применением данного теста, ко всем положительным результатам (истинно положительным результатам). Диагностическая специфичность определялась как доля отрицательных результатов, выявленных с применением изучаемого теста, ко всем отрицательным результатам (истинно отрицательным результатам). Диагностическая точность определялась как доля суммы истинно положительных и истинно отрицательных результатов, выявленных с применением каждого теста, ко всем выполненным исследованиям. Все показатели диагностической информативности (чувствительность, специфичность, точность) выражались в процентах (%). Статистическая обработка результатов выполнена критерием хи-квадрат Пирсона ($\chi 2$) с использованием ресурса https://medstatistic.ru/

Результаты и обсуждение

Всем 65 пациентам основной и контрольной групп оба диагностических теста (ВМДТ и КЖК) выполнены в полном объеме. Каких-либо побочных эффектов или осложнений не наблюдали. Из 40 пациентов основной группы истинно положительный результат диагностики СИБР, т.е. наличие положительного результата хотя бы по двум из трех критериев (клинические данные, ВМДТ, КЖК), подтверждено в 38 случаях. У двух пациентов, несмотря на наличие симптомов СИБР, оба диагностических теста (ВМДТ и КЖК) показали отрицательный результат, что не позволило подтвердить им диагноз СИБР. Вероятнее всего, у этих пациентов присутствовала другая патология, сопровождающаяся схожей клинической симптоматикой, предположительно, СРК. Из 25 пациентов контрольной группы отсутствие СИБР (отрицательный результат) подтверждено еще как минимум одним из двух диагностических тестов (ВМДТ, КЖК) в 22 случаях. У 3 пациентов этой группы оба диагностических теста показали положительный результат, что дало основание для постановки им диагноза СИБР. Отсутствие симптоматики у этих пациентов, по нашему мнению, может быть связано либо с бессимптомным течением заболевания, либо с «некритичной» оценкой пациентами своих симптомов при слабой их выраженности. Таким образом, истинно положительный результат диагностики СИБР констатирован у 41 пациента (38 из основной группы и 3 из контрольной), истинно отрицательный результат – у 24 (22 из контрольной группы и 2 из основной). Результаты определения диагностической информативности ВМДТ с тест-набором «СИБРТЕСТ» и анализа кала на КЖК представлены *в таблицах 1 и 2*. Положительные результаты обоих диагностических тестов совпали с истинно положительными результатами в 37 случаях из 41. Диагностическая чувствительность для обоих тестов составила 90,24%, что свидетельствует о достаточно высокой способности тестов не давать ложноотрицательные результаты. Отрицательные результаты ВМДТ совпали с истинно отрицательными результатами диагностики в 23 случаях из 24, диагностическая специфичность ВМДТ составила 95,83%. В это же время, отрицательные результаты КЖК совпали с истинно отрицательными результатами диагностики только в 12 случаях из 24, диагностическая специфичность КЖК составила всего 50,0%. Полученные результаты свидетельствуют о высокой способности ВМДТ и низкой способности КЖК не давать ложноположительные результаты.

В целом, точность ВМДТ составила 92,3%, точность КЖК, соответственно, 75,38% (*таблица 3*). Разница диагностической специфичности и точности двух тестов статистически достоверна.

Таким образом, СИБР является широко распространенной патологией как самостоятельно, так и в сочетании с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, поэтому, своевременная и точная его диагностика остается весьма актуальной задачей. ВМДТ с тест-набором «СИБРТЕСТ» показал высокую диагностическую чувствительность (90,24%), специфичность (95,83%) и точность (92,3%), и с учетом неинвазивности, доступности, безопасности и простоты выполнения

Таблица 1
Показатели диагностической информативности ВМДТ с тест-набором «СИБРТЕСТ»

	Диагностическая информативность		
	Ч*	С**	Т***
Количество положительных результатов ВМДТ с тест-набором «СИБРТЕСТ» среди всех положительных (истинно положительных)	37		
Количество всех истинно положительных результатов	41		
Количество отрицательных результатов ВМДТ с тест-набором «СИБРТЕСТ» среди всех отрицательных (истинно отрицательных)		23	
Количество всех истинно отрицательных результатов		24	
Сумма истинно положительных и истинно отрицательных результатов с тест-набором «СИБРТЕСТ»			60
Общее количество исследований			65
Показатели диагностической информативности (%)	**90,24**	**95,83**	**92,3**

Примечания:
*-чувствительность; **-специфичность; ***-точность

Таблица 2
Показатели диагностической информативности анализа кала на КЖК

	Диагностическая информативность		
	Ч*	С**	Т***
Количество положительных результатов теста на КЖК среди всех положительных (истинно положительных)	37		
Количество всех истинно положительных результатов	41		
Количество отрицательных результатов теста на КЖК среди всех отрицательных (истинно отрицательных)		12	
Количество всех истинно отрицательных результатов		24	
Сумма истинно положительных и истинно отрицательных результатов теста на КЖК			49
Общее количество исследований			65
Показатели диагностической информативности (%)	**90,24**	**50,0**	**75,38**

Примечания:
*-чувствительность; **-специфичность; ***-точность

Таблица 3.
Сравнительная оценка информативности ВМДТ с тест-набором «СИБРТЕСТ» и анализа кала на КЖК

Примечания:
*-чувствительность; **-специфичность; ***-точность

	Диагностическая информативность (%)		
	Ч*	С**	Т***
ВМДТ с тест-набором «СИБРТЕСТ»	90,24	95,83	92,3
Кал на КЖК	90,24	50,0 $\chi 2$–12.765 p <0,05	75,38 $\chi 2$–6.872 p <0,05

может быть рекомендован для диагностики СИБР, особенно в условиях, когда бактериологическое исследование тонкокишечного аспирата, взятого в асептических условиях, является недоступным [6,7]. Тест на КЖК показал высокую чувствительность (90,24%), но низкую специфичность (50,0%) и, следовательно, точность (75,38%), что заставляет с осторожностью относиться к его применению ввиду высокой вероятности получения ложноположительных результатов.

Литература | References

1. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):165–78. doi: 10.14309/ajg.0000000000000501.
2. Kucheryavyy Yu.A., Andreev D. N., Maev I. V. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12): 53–58. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.12.200433.

   Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н., Маев И. В. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с функциональной диспепсией: метаанализ. Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 53–58. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200433.
3. Shah A, Talley NJ, Jones M, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and MetaAnalysis of Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):190–201. doi: 10.14309/ajg.0000000000000504.
4. Choung RS, Ruff KC, Malhotra A, et al. Clinical predictors of small in- testinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1059–1067. doi: 10.1111/j.1365–2036.2011.04625.x.
5. 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. doi: 10.1007/s10620–012–2033–7.
6. Ilchenko A.A., Mechetina T. A. Diagnosis and treatment of small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010; 3: 99–106. (In Russ.)

   Ильченко А. А., Мечетина Т. А. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 3: 99–106.
7. Kucheryavyy Yu.A., Oganesjan T. S. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2010, 5: 63–68. (In Russ.)

   Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Синдром избыточного бактериального роста. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2010, 5: 63–68.
8. Loginov V.A., Minushkin O. N. BACTERIAL OVERGROWTH Syndrome of the small intestine in patients with gastroesophageal reflux disease during chronic administration of proton pump inhibitors, and patients with chronic atrophic gastritis. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov*. 2014; 9(4): 38–42. (In Russ.)

   Логинов В. А., Минушкин О. Н. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при длительном приеме ингибиторов протонной помпы и больных с хроническим атрофическим гастритом. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2014; 9(4): 38–42.
9. Balabantseva A.P., Kliaritskaia I. L. Modern approaches to diagnosis of small intestinal bacterial over- growth (SIBO) syndrome. *Crimean therapeutic journal*. 2015; 4: 19–27. (In Russ.)

   Балабанцева А. П., Кляритская И. Л. Современные подходы к диагностике синдрома избыточного бактериального роста. Крымский Терапевтический Журнал. 2015; 4: 19–27.
10. Rezaie A., Buresi M., Lembo A. et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112:775–784. doi: 10.1038/ajg.2017.46.
11. Plavnik R.G., Nevmerzhitsky V. I., Butorova L. I., Bakulina N. V. Use of breath testing in gastrointestinal disorders. *HERALD of North-Western State Medical University named after I I Mechnikov*. 2020; 12(1):53–62. doi: 10.17816/mechnikov202012153–62. (In Russ.)

    Плавник, Р.Г., Невмержицкий В. И., Буторова Л. И., Бакулина Н. В. Применение дыхательных тестов для диагностики желудочно-кишечных заболеваний. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2020;12(1):53–62. doi:10.17816/mechnikov202012153–62.
12. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Y. K. et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):76–93. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–5–76–93.

    Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Баранская Е. К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2017;27(5):76–93. doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–5–76–93.
13. Ardatskaya M. D. Excessive bacterial growth syndrome in smal intestine up-to-date diagnostics methods and approaches to therapeutic correction. *Medical Council*. 2016;(14):88–95. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2016–14–88–95.

    Ардатская М. Д. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Современные методы диагностики и подходы к лечебной коррекции. Медицинский совет. 2016, 14: 88–95. doi.org/10.21518/2079–701X-2016–14–88–95.