

Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с функциональной диспепсией: метаанализ

Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев, И.В. Маев

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Систематизация данных о распространенности выявления синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) у пациентов с функциональной диспепсией (ФД).

Материалы и методы. Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) до июля 2020 г. Дополнительно выполнялся поиск релевантных абстрактов по электронным базам данных конференций Объединенной европейской гастроэнтерологической недели (United European Gastroenterology Week – UEG), Американского колледжа гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology – ACG), Международной конференции по вопросам питания и пищевых продуктов (International Conference on Nutrition and Food – ICNF). В финальный анализ отбирались публикации, в которых применялись валидированные тесты оценки СИБР (дыхательный водородный тест с применением глюкозы или лактулозы) с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ.

Результаты. В итоговый анализ включено 7 исследований с участием 1248 пациентов с ФД. Обобщенная частота СИБР у пациентов с ФД составила 34,73% (95% доверительный интервал 24,807–45,383). Выявлена значительная гетерогенность между результатами ($p < 0,0001$; $I^2 = 89,91\%$). При исключении из метаанализа исследования, в котором частота СИБР изучалась у пациентов с рефрактерной ФД, обобщенная распространенность составила 38,98% (95% доверительный интервал 28,964–49,490).

Заключение. Настоящий метаанализ продемонстрировал, что СИБР достаточно часто ассоциирован с ФД и наблюдается примерно у каждого третьего пациента с данным функциональным заболеванием желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: диспепсия, функциональная диспепсия, синдром избыточного бактериального роста.

Для цитирования: 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

Prevalence of small bowel bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis

Yu.A. Kucheryavy, D.N. Andreev, I.V. Maev

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Aim. Systematization of data on the frequency of detection of the syndrome of bacterial overgrowth in the small intestine (SIBO) in patients with functional dyspepsia (FD).

Materials and methods. MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, the Russian Science Citation Index (RSCI) through July 2020 were searched to identify studies evaluating the prevalence of SIBO in FD. In addition, a search for relevant abstracts was carried out in the electronic databases of the United European Gastroenterology Week (UEG), American College of Gastroenterology (ACG), International Conference on Nutrition and Food (ICNF). For the final analysis, publications were selected that used validated tests for the assessment of SIBO (hydrogen breath test using glucose or lactulose) with detailed descriptive statistics, allowing the resulting data to be included in the meta-analysis.

Results. The final analysis included 7 studies with 1248 patients with FD. Overall pooled prevalence of SIBO in patients with FD was 34.73% (95% CI 24.807–45.383). There was significant heterogeneity between the results ($p < 0.0001$; $I^2 = 89.91\%$). When excluded from the meta-analysis of a study in which the incidence of SIBO was studied in patients with refractory FD, the pooled prevalence was 38.98% (95% CI 28.964–49.490).

Conclusion. This meta-analysis has demonstrated that SIBO is often associated with FD and is observed in about every third patient with this functional gastrointestinal tract disease.

Keywords: dyspepsia, functional dyspepsia, bacterial overgrowth syndrome.

For citation: Kucheryavy 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. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200433

ДВТ – дыхательный водородный тест

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

СИБР – синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке

СРК – синдром раздраженного кишечника

ФД – функциональная диспепсия

ACG (American College of Gastroenterology) – Американский колледж гастроэнтерологов

Введение

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) представляет собой клинический синдром, характеризующийся значительным увеличением количества бактерий в тонкой кишке и проявляющийся симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. К наиболее частым клиническим проявлениям СИБР принято относить вздутие живота, флатуленцию, тошноту, абдоминальную боль, а также диарею [1, 2]. Согласно последним рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology – ACG), базисом диагностики СИБР являются дыхательные водородные тесты (ДВТ) с применением глюкозы или лактулозы, а лечение должно предусматривать антибактериальную терапию с использованием неабсорбируемых или системных антибиотиков [1].

Клиническое значение СИБР определяется его способностью имитировать симптомы ряда других заболеваний ЖКТ, усложняя дифференциальную диагностику в рутинной практике [3]. В настоящий момент СИБР рассматривается как возможный патогенетический механизм в формировании ряда заболеваний, ассоциированных с изменениями моторики ЖКТ, а также альтерацией качественного и количественного состава микрофлоры кишечника [3–5]. К настоящему времени накопилось достаточно много данных о частой ассоциации СИБР с воспалительными заболеваниями кишечника, целиакией, хроническим панкреатитом, неалкогольной жировой болезнью печени, циррозом печени, а также функциональными заболеваниями ЖКТ [6–12].

В настоящий момент в структуре функциональных заболеваний ЖКТ наиболее распространенными нозологическими единицами у взрослых являются синдром раздраженного кишечника (СРК) и функциональная диспепсия (ФД) [13]. Согласно обобщенным данным двух наиболее релевантных систематических обзоров, распространенность этих заболеваний как в развитых, так и в развивающихся странах колеблется в среднем от 10 до 20% [14, 15]. При этом для СРК и ФД достаточно часто характерен перекрест, потенциально свидетельствующий об определенной общности патогенетических механизмов, лежащих в основе этих заболеваний [16, 17]. Последние метаанализы демонстрируют, что СИБР достаточно часто выявляется у пациентов с СРК, с обобщенной частотой от 35,5 до 38% [11, 12]. Вместе с тем распространенность СИБР у пациентов с ФД изучена в меньшей степени [4, 5]. В одном из ранних исследований с применением ДВТ с лактулозой на небольшой выборке пациентов с ФД показано, что частота СИБР в этой когорте превышает 50% [18]. В другой работе, проведенной в Японии, продемонстрировано, что у 7% пациентов с рефрактерной ФД выявлен СИБР по данным ДВТ с глюкозой, а последующая 7-дневная антибактериальная терапия в этой группе привела не только к разрешению СИБР, но и к преодолению рефрактерности, ассоциированной с регрессом симптоматики ФД [19]. Таким образом, представляется, что клиническое значение СИБР у пациентов с ФД является недооцененным.

Цель метаанализа – систематизация данных о распространенности СИБР у пациентов с ФД.

Сведения об авторах:

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Материалы и методы

Поиск исследований

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) до июля 2020 г. В названных базах нами анализировались заголовки и абстракты. Для поиска использовалась следующая комбинация ключевых слов: «диспепсия», или «функциональная диспепсия», или «ФД», «синдром избыточного бактериального роста», или «СИБР», или «избыточный», а также их аналоги на английском языке (для поиска в международных базах данных). В базе данных MEDLINE/PubMed использовались следующие поисковые команды: «dyspepsia» [Title/Abstract] AND «small intestinal bacterial overgrowth» [Title/Abstract] или «hydrogen breath» [Title/Abstract]. Дополнительно проводился поиск релевантных абстрактов по электронным базам данных конференций Объединенной европейской гастроэнтерологической недели (United European Gastroenterology Week – UEG), ACG, Международной конференции по вопросам питания и пищевых продуктов (International Conference on Nutrition and Food – ICNF). В случае дублирования одной публикации в разных электронных базах данных в финальный анализ отбиралась только одна.

Критерии отбора исследований

Критерии включения в метаанализ: релевантные публикации в периодических рецензируемых зарубежных и российских изданиях; релевантные публикации в сборниках конгрессов; публикации с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ; исследования на взрослой популяции пациентов; исследования с применением валидированных тестов оценки СИБР в соответствии с рекомендациями ACG 2020 г.: ДВТ с применением глюкозы или лактулозы [1].

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 19.1.7 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Результаты представлены в виде обобщенной частоты СИБР у пациентов с ФД (в процентах) и 95% доверительного интервала (ДИ). Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Cochrane's Q-критерия и I²-критерия. При результатах $p < 0,05$ и I² > 50 констатировалось наличие значимой гетерогенности. Вероятность наличия значимого публикационного смещения оценивалась при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета корреляционного теста Бегга–Мазумдара и теста регрессии Эггера.

Результаты

Поиск исследований

Поиск по электронным базам данных выявил 44 работы для последующего анализа. Из них 19 исследований исключили, так как они не являлись оригинальными работами (15 – обзоры; 3 – экспериментальные работы; 1 – прочие нереле-

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. Тел.: +7(495)609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Характеристика отобранных исследований

Исследование	Страна	Методология определения СИБР	Число пациентов с ФД, n
M. Costa и соавт., 2012 [18]	Бразилия	ДВТ с лактулозой	23
S. Shimura и соавт., 2016 [19]	Япония	ДВТ с глюкозой	28
S. Ramanathan и соавт., 2017 [20]	Индия	ДВТ с глюкозой	50
G. Petzold и соавт., 2019 [21]	Германия	ДВТ с лактулозой/глюкозой/фруктозой	207
V. Nojkov и соавт., 2019 [22]	США	ДВТ с глюкозой	737
V. Adriana и соавт., 2019 [23]	Гватемала	ДВТ с лактулозой	47
C. Chojnacki и соавт., 2020 [24]	Польша	ДВТ с лактулозой	156



Рис. 1. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований.

вантные работы). Отобранные 25 работ детально анализировались на соответствие критериям включения и наличие дублирующихся результатов, после чего 18 исследований исключили (рис. 1). В итоге 7 оригинальных исследований, отвечающих критериям, включены в настоящий метаанализ (см. таблицу) [18–24].

Характеристика включенных исследований

В итоговый анализ включено 7 исследований с участием 1248 пациентов с ФД, выполненных в Бразилии [18], Японии [19], Индии [20], Германии [21], США [22], Гватемале [23] и Польше [24]. В 3 исследованиях в качестве метода определения СИБР применялся ДВТ с лактулозой [18, 23, 24], в

других 3 работах – ДВТ с глюкозой [19, 20, 22] и в 1 работе использовался комплексный подход с несколькими вариантами ДВТ [21].

Частота выявления СИБР

Обобщенная частота СИБР у пациентов с ФД составила 34,73% (95% ДИ 24,807–45,383). При анализе использовалась модель случайного эффекта, так как выявили значительную гетерогенность между результатами ($p < 0,0001$; $I^2 = 89,91\%$); рис. 2. При исключении из анализа исследования, в котором частота СИБР изучалась у пациентов с рефрактерной ФД [19], обобщенная распространенность СИБР составила 38,98% (95% ДИ 28,964–49,490). Дополнительно мы исключили из анализа исследования с общей выборкой пациентов меньше 50 человек [18, 19, 23]. При таком сценарии обобщенная частота СИБР у пациентов с ФД оказалась фактически полностью сопоставимой с основной выборкой – 34,25% (95% ДИ 23,110–46,361).

Вероятность наличия публикационного смещения оценена при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета теста Бегга–Мазумдара и теста регрессии Эггера. При визуальном анализе воронкообразной диаграммы рассеяния (рис. 3) существенной асимметрии не выявлено. Помимо этого, наличие значимого публикационного смещения исключено по результатам теста Бегга–Мазумдара (Kendall's tau b -0,14286; $p = 0,32615$) и теста регрессии Эггера ($p = 0,47513$).

Обсуждение

ФД является одним из наиболее распространенных заболеваний ЖКТ, проявляющимся болью или жжением в эпигастрии, а также чувством переполнения или раннего насы-

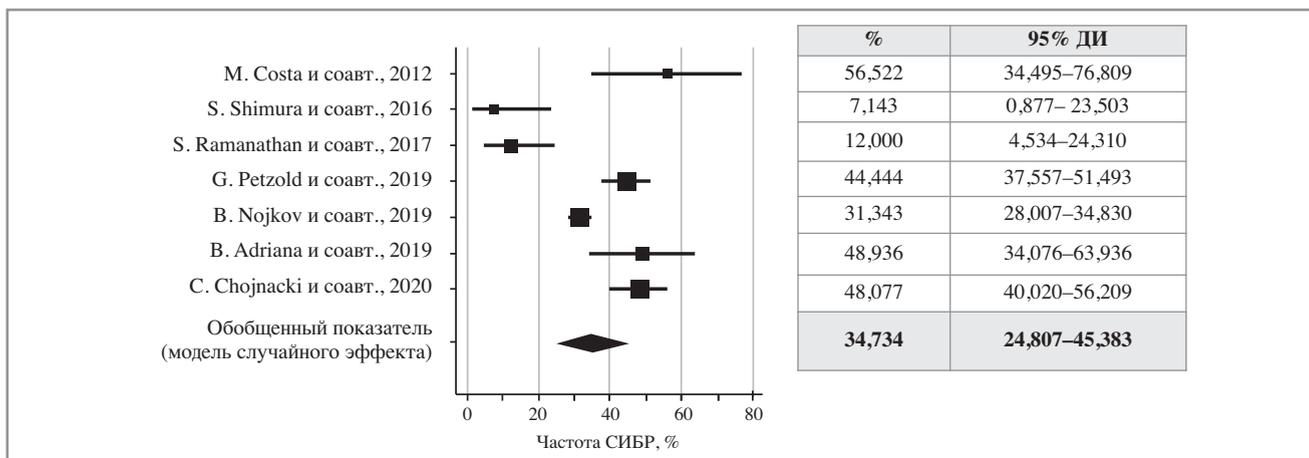


Рис. 2. Форест-диаграмма, демонстрирующая обобщенную частоту СИБР у пациентов с ФД.

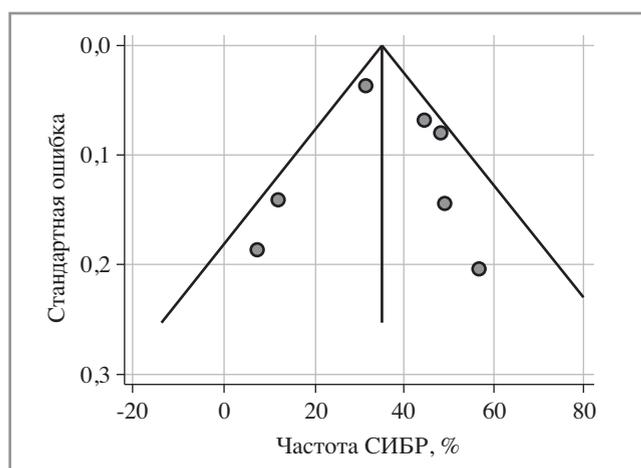


Рис. 3. Воронкообразная диаграмма рассеяния для оценки вероятности наличия публикационного смещения.

щения, значительно снижающими качество жизни больного [25, 26]. Согласно последней работе, систематизирующей эпидемиологические данные о ФД в разных регионах мира, показано, что распространенность заболевания в западной популяции составляет 9,8–20,2%, а в восточной – 5,3–12,8% [27]. Многочисленными исследованиями, проведенными к настоящему времени, продемонстрировано, что изолированная ФД встречается относительно редко и, как правило, данное патологическое состояние сочетается с другими функциональными заболеваниями ЖКТ, наиболее часто с СРК [16, 17, 26]. Патогенетические механизмы этих функциональных заболеваний ЖКТ к настоящему времени плохо изучены [26]. Вместе с тем на популяционном уровне достаточно часто отмечается перекрест СРК и СИБР, тогда как сочетание СИБР и ФД изучено в меньшей степени [3–5].

В проведенных к настоящему времени исследованиях частота СИБР у пациентов с ФД варьирует в широком диапазоне – от 7,1 до 56,5% [18–24]. Настоящий метаанализ, объединивший результаты 7 исследований, продемонстрировал, что обобщенная частота СИБР у пациентов с ФД составила 34,73% (95% ДИ 24,807–45,383). Безусловно, эти данные требуют дальнейшей верификации, учитывая субоптимальные показатели чувствительности и специфичности ДВТ в диагностике СИБР, а также тот факт, что большинство пациентов с ФД принимают ингибиторы протонной помпы, способные индуцировать СИБР. Так, в недавнем метаанализе G. Losurdo и соавт. (2020 г.) показано, что чувствительность и специфичность ДВТ с лактулозой составляют 42,0 и 70,6%, а ДВТ с глюкозой – 54,5 и 83,2% [28]. В свою очередь в метаанализе T. Su и соавт. (2018 г.), обобщившем результаты 19 исследований (более 7 тыс. пациентов), показано, что у лиц, принимающих ингибиторы протонной помпы, риск развития СИБР значительно выше (отношение шансов 1,71; 95% ДИ 1,20–2,43), чем в популяции, не принимающей эти препараты [29]. Вместе с тем недооценивать роль СИБР в генезе ФД не стоит.

Полученные в настоящем метаанализе данные достаточно близки к результатам последних метаанализов, анализировавших распространенность СИБР у пациентов с СРК и продемонстрировавших частоту от 35,5 до 38% [11, 12]. Учитывая частый перекрест ФД и СРК, вполне вероятно, что СИБР, ассоциированный с альтерацией кишечного микробиома, может играть непосредственную роль в формировании этих заболеваний, по крайней мере примерно у 1/3 пациентов [3, 5, 30]. Экспериментальные и клинические исследования, проведенные

к настоящему времени, продемонстрировали, что качественные и количественные изменения кишечного микробиома (вследствие антибиотикотерапии, диетических факторов и/или перенесенного острого инфекционного гастроэнтерита) способны оказывать негативное влияние на структурно-функциональную стабильность плотных контактов кишечника [31–33]. Компрометация плотных контактов приводит к повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника и поступлению различных внутрипросветных факторов в собственную пластинку слизистой, способствуя активации резидентных иммунокомпетентных клеток [34, 35]. Действительно, к настоящему времени появляется все больше данных об увеличении количества тучных клеток и эозинофилов в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, что подчеркивает потенциальную роль воспалительных механизмов в патогенезе ФД [32, 33]. Так, в недавнем метаанализе L. Du и соавт. (2018 г.), обобщившем результаты 37 исследований, продемонстрировано, что у пациентов с ФД по сравнению с группой контроля отмечается увеличение количества тучных клеток (стандартизованная разность средних – СРС 0,66, 95% ДИ 0,20–1,13; $p=0,005$) и эозинофилов (СРС 0,95, 95% ДИ 0,66–1,24; $p<0,001$) в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки [36]. Данные клетки являются эффекторными и в случае активации вырабатывают большое количество цитокинов, способных оказывать влияние на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности и/или моторно-тонических нарушений гастродуоденальной зоны, которые проявляются развитием симптоматики ФД [37]. Эти данные косвенно подтверждаются субоптимальной эффективностью традиционных методов медикаментозного лечения ФД [38, 39]. Не исключено, что персистирующий СИБР у больных ФД может определять рефрактерность к стандартным подходам к фармакотерапии этого функционального заболевания ЖКТ, что показано в упомянутом исследовании S. Shimura и соавт. (2016 г.) [19].

Полученные данные демонстрируют необходимость своевременной диагностики и коррекции СИБР у пациентов с ФД. В рамках лечения СИБР целесообразно использовать неабсорбируемый антибиотик рифаксимин- α (Альфа Нормикс®), эффективно подавляющий избыточный рост бактерий в кишечнике [40]. Рифаксимин- α необратимо связывается с β -субъединицей ДНК-зависимой РНК-полимеразы, что приводит к ингибированию синтеза РНК и белков бактерий, способствуя снижению патогенной кишечной бактериальной нагрузки [40]. В одном из последних метаанализов, включившем в себя 32 исследования (1331 пациент), показано, что применение рифаксимино- α приводит к эффективному разрешению СИБР в 72,9% (95% ДИ 65,5–79,8) [41]. Обращают на себя внимание результаты недавнего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по применению рифаксимино- α у пациентов с ФД [42]. В рамках этой работы 86 пациентов с ФД рандомизированы на 2 группы: 1-я группа получала рифаксимин- α 400 мг 3 раза в сутки, а 2-я – плацебо на протяжении 2 нед. Период наблюдения за больными составил 8 нед. К этому сроку в группе, принимавшей рифаксимин- α , число пациентов, которые отмечали значительное разрешение симптоматики (адекватное облегчение), статистически выше, чем в группе контроля (78% против 52%, $p=0,02$) [42].

Заключение

Настоящий метаанализ продемонстрировал, что СИБР достаточно часто ассоциирован с ФД и наблюдается при-

мерно у каждого третьего пациента с данным функциональным заболеванием ЖКТ. Низкая эффективность стандартных методов фармакотерапии ФД у части пациентов может быть во многом обусловлена персистирующим

СИБР, который требует своевременной диагностики и коррекции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ивашкина Н.Ю. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2016;3:118-25 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Ivashkina NYu. Syndrome of bacterial overgrowth in the small intestine: clinical significance, diagnostic criteria and therapeutic tactics. *Infectious Diseases: News. Opinions. Training*. 2016;3:118-25 (In Russ.)].
- Losurdo G, Salvatore D'Abramo F, et al. The Influence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Digestive and Extra-Intestinal Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3531. doi: 10.3390/ijms21103531
- Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Клинические и патогенетические параллели функциональной диспепсии и синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(24):40-4 [Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Clinical and pathogenetic parallels of functional dyspepsia and the syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine. *Effective pharmacotherapy*. 2020;16(24):40-4 (In Russ.)]. doi: 10.3390/2307-3586-2020-16-24-40-44
- Tziatzios G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Papanikolaou IS, et al. Is small intestinal bacterial overgrowth involved in the pathogenesis of functional dyspepsia? *Med Hypotheses*. 2017;106:26-32. doi: 10.1016/j.mehy.2017.07.005
- Shah A, Morrison M, Burger D, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(6):624-35. doi: 10.1111/apt.15133
- Losurdo G, Marra A, Shahini E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and celiac disease: A systematic review with pooled-data analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(6). doi: 10.1111/nmo.13028
- Capurso G, Signoretti M, Archibugi L, et al. Systematic review and meta-analysis: Small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2016;4(5):697-705. doi: 10.1177/20506406166630117
- Wijarnpreecha K, Lou S, Watthanasuntorn K, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(5):601-8. doi: 10.1097/MEG.0000000000001541
- Maslennikov R, Pavlov C, Ivashkin V. Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2018;12(6):567-76. doi: 10.1007/s12072-018-9898-2
- Shah A, Talley NJ, Jones M, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):190-201. doi: 10.14309/ajg.0000000000000504
- Chen B, Kim JJ, Zhang Y, et al. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2018;53(7):807-18. doi: 10.1007/s00535-018-1476-9
- de Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M, et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(6):639-48. doi: 10.20524/aog.2018.0314
- Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2661-6. doi: 10.3748/wjg.v12.i17.2661
- Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:71-80. doi: 10.2147/CLEP.S40245
- Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:401-9. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.020
- von Wulffen M, Talley NJ, Hammer J, et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):480-6. doi: 10.1007/s10620-018-5343-6
- Costa MB, Azeredo IL Jr, Marciano RD, et al. Evaluation of small intestine bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia through H2 breath test. *Arq Gastroenterol*. 2012;49(4):279-83. doi: 10.1590/s0004-28032012000400009
- Shimura S, Ishimura N, Mikami H, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Refractory Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(1):60-8. doi: 10.5056/jnm15116
- Ramanathan S, Karunakaran P, Shaikh Mohamed K, et al. A study on the role of small intestinal bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia. *IAIM*. 2017;4(5):88-97.
- Petzold G, Amanzada A, Gress TM, et al. High Prevalence of Pathological Hydrogen Breath Tests in Patients with Functional Dyspepsia. *Digestion*. 2019;100(3):186-91. doi: 10.1159/000494718
- Nojkov B, Baker J, Watts L, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) in Functional Dyspepsia (FD): Does Dyspeptic Symptom Pattern Make a Difference? *Am J Gastroenterol*. 2019;114:S293-S294. doi: 10.14309/01.ajg.0000591544.75510.8d
- Adriana B, Antonio B, Matthew D, et al. Gastric Fermentation in Functional Dyspepsia. *Gastroenterol Hepatol Intl J*. 2019;4(1). doi: 10.23880/gjih-16000145
- Chojnacki CJ, Konrad P, Błofska A, et al. Usefulness of the hydrogen breath test in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterol Rev*. 2020;15. doi: 10.5114/pg.2020.92690
- Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150(6):1380-92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
- Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):4-11 [Andreev DN, Zaborovsky AV, Trukhmanov AS, et al. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):4-11 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11
- Mahadeva S, Ford AC. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(2):167-74. doi: 10.1111/nmo.12657
- Losurdo G, Leandro G, Ierardi E, et al. Breath Tests for the Non-invasive Diagnosis of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26(1):16-28. doi: 10.5056/jnm19113
- Su T, Lai S, Lee A, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol*. 2018;53(1):27-36. doi: 10.1007/s00535-017-1371-9
- Salem AE, Singh R, Ayoub YK, et al. The gut microbiome and irritable bowel syndrome: State of art review. *Arab J Gastroenterol*. 2018;19(3):136-41. doi: 10.1016/j.ajg.2018.02.008
- Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29-34. doi:

- 10.26442/20751753.2019.8.190539 [Andreev DN. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29-34 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2019.8.190539
32. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Мед. совет*. 2020;5:87-95 [Andreev DN, Dicheva DT. A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;5:87-95 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95]
33. Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:193-217. doi: 10.1007/164_2016_107
34. Camilleri M, Oduyebo I, Halawi H. Chemical and molecular factors in irritable bowel syndrome: current knowledge, challenges, and unanswered questions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;311(5):G777-G784. doi: 10.1152/ajpgi.00242.2016
35. Ng QX, Soh AYS, Loke W, et al. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res*. 2018;11:345-9. doi: 10.2147/JIR.S174982
36. Du L, Chen B, Kim JJ, et al. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(4):e13304. doi: 10.1111/nmo.13304
37. Miwa H, Oshima T, Tomita T, et al. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. *J Gastroenterol*. 2019;54(4):305-11. doi: 10.1007/s00535-019-01550-4
38. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD011194. doi: 10.1002/14651858.CD011194.pub3
39. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(2):233-43. doi: 10.1038/s41395-018-0258-6
40. Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, Viscomi GC. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo)*. 2014;67(9):667-70. doi: 10.1038/ja.2014.106
41. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):604-16. doi: 10.1111/apt.1392
42. Tan VP, Liu KS, Lam FY, et al. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(6):767-76. doi: 10.1111/apt.13945

Поступила 14.07.2020