

СКИБИНА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

**СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ
КИШКЕ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ
С ПЕРСИСТЕНЦИЕЙ H.PYLORI (ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ, ПАТОГЕНЕЗ,
ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕБНЫЕ
ПОДХОДЫ)**

14.01.04 – Внутренние болезни (Медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва, 2019

Работа выполнена на кафедре гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ

Минушкин Олег Николаевич

Официальные оппоненты:

Лоранская Ирина Дмитриевна доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующая кафедрой гастроэнтерологии

Махов Валерий Михайлович доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 20__ г. время _____ ч. на заседании диссертационного совета Д 121.001.02 на базе федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации по адресу: 121359, Москва, Маршала Тимошенко ул., 19с1А, 2-й этаж, конференц-зал

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ ДПО ЦГМА по адресу: 121359, Москва, Маршала Тимошенко ул., 19с1А и на сайте <http://cgma.su/science/dissertatsionnye-sovety/teksty-dissertatsiy.php>

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук

Надежда Михайловна Савина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы

В последнее время в мире наблюдается тенденция к росту заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки [Ивашкин В.Т. и соавт. 2002]. Язвенная болезнь желудка и ДПК относится к наиболее распространенной патологии желудочно-кишечного тракта и является важнейшей медико-социальной проблемой. Согласно имеющимся данным современных исследований этим заболеванием страдают до 10% жителей стран Европы, США и России [Ивашкин В.Т. и соавт. 2002, Минушкин О.Н. 2015]. Патогенетическая роль инфекции *Helicobacter pylori* в развитии язвенной болезни является доказанной. Следовательно, медикаментозное лечение больных язвенной болезнью желудка и ДПК, ассоциированной с персистенцией *H.P.*, требует проведения эрадикационной терапии с использованием антибактериальных средств, которые, в свою очередь, оказывают воздействие на кишечный микробиоценоз.

Известно, что микробиота кишечника человека создает сложную полимикробную экосистему с высокой плотностью заселения, широким разнообразием микробного спектра и сложностью взаимодействий микроорганизмов между собой и с макроорганизмом [Ардатская М.Д. и соавт. 2015, Осипенко М.Ф. 2016, Reid A. Et al. 2014]. При нарушении среды обитания микрофлоры кишечника может развиваться избыточная контаминация тонкой кишки микрофлорой из других регионов. Этот феномен был назван синдромом избыточного бактериального роста («СИБР»). «СИБР» – патологическое состояние, которое развивается вследствие повышенного заселения тонкой кишки микрофлорой, поступающей из верхних отделов ЖКТ (или дыхательных путей), или при ретроградной транслокации микробиоты толстой кишки.

Частота распространенности «СИБР» при различных заболеваниях по данным разных авторов варьирует от 40 до 99% [Ардатская М.Д. 2016, Мартынов

В.Л. и соавт. 2015, Осипенко М.Ф. и соавт. 2016]. В то же время существует мало данных о частоте развития «СИБР» при кислотозависимых заболеваниях верхних отделов ЖКТ, ассоциированных с *Helicobacter pylori*.

Среди факторов, способствующих развитию «СИБР» в тонкой кишке, выделяют: нарушения полостного пищеварения и всасывания, функциональную и органическую несостоятельность илеоцекального клапана или «желудочного блока», врожденные аномалии развития или полученные после хирургических вмешательств дефекты тонкой кишки, антибиотикотерапию и др. [Маев и соавт. 2016, Минушкин О.Н. и соавт. 2017, Яковенко Э.П. и соавт. 2015]. Однако изучение факторов риска, провоцирующих развитие «СИБР» в тонкой кишке, у больных язвенной болезнью, ассоциированной с персистенцией *H.pylori*, ранее не проводилось.

Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке не является самостоятельным заболеванием, но сопровождается развитием ряда симптомов и синдромов, которые вносят свою долю в формирование клинической картины тех болезней, на фоне которых он формируется [Лоранская И.Д. и соавт. 2011, Яковенко Э.П. и соавт. 2015]. Вопрос о влиянии «СИБР» на клинические проявления язвенной болезни желудка и ДПК, в том числе ассоциированной с *H.pylori*, остается неизученным.

Известно, что при использовании антибиотиков в составе эрадикационной терапии *H. pylori* происходят изменения в микробиоте кишечника, которые приводят к качественным и количественным нарушениям ее состава [Степанов Ю.М. и соавт. 2017]. Однако в настоящее время существует мало данных о влиянии эрадикации *H.pylori* на «СИБР» в тонкой кишке у больных язвенной болезнью.

Основным принципом лечения «СИБР» является деконтаминация, лечение и профилактика обострений основного заболевания [Минушкин и соавт. 2017, Плотникова Е.Ю. и соавт. 2015]. Однако четких рекомендаций по выбору конкретного препарата на сегодняшний день нет.

Перечисленное выше послужило основанием к проведению настоящего исследования и определило цель и задачи работы.

Цель исследования – определить частоту, факторы риска развития «СИБР» в тонкой кишке и его влияние на клиническую картину у больных язвенной болезнью желудка и ДПК, ассоциированной с *H.pylori*, для оптимизации дальнейшей тактики ведения данной категории больных.

Задачи исследования

1. Изучить частоту и факторы риска развития «СИБР» в тонкой кишке у больных язвенной болезнью желудка и ДПК, ассоциированной с *H.pylori*, при помощи водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой;
2. Определить влияние «СИБР» в тонкой кишке на клинические проявления язвенной болезни желудка и ДПК, ассоциированной с персистенцией *H.pylori*;
3. Оценить влияние эрадикационной терапии на развитие и течение «СИБР» в тонкой кишке;
4. Разработать лечебные подходы к деконтаминации «СИБР» в тонкой кишке у данной категории больных.

Научная новизна

На основании изучения состояния микробиоценоза тонкой кишки у пациентов с язвенной болезнью желудка и ДПК, ассоциированной с *H.pylori*, установлена высокая частота развития «СИБР» в тонкой кишке.

Выявлены факторы риска, влияющие на развитие «СИБР» в тонкой кишке у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H.pylori*, а именно: длительность течения язвенной болезни (более 5 лет), пожилой возраст (лица старше 60 лет), прием ИПП.

Установлено, что наличие «СИБР» в тонкой кишке усугубляет клинические проявления язвенной болезни, привнося или усиливая симптомы желудочной и кишечной диспепсии.

Изучено влияние эрадикационной терапии *H.pylori* на состояние микробиоценоза тонкой кишки. Установлено, что проведение эрадикации

H.pylori больным язвенной болезнью, ассоциированной с *H.pylori*, в равной степени способствует как устранению «СИБР» в тонкой кишке, так и его развитию.

Оценена эффективность Рифаксимины и Ко-тримоксазола в купировании «СИБР» в тонкой кишке у больных язвенной болезнью желудка и ДПК, ассоциированной *H.pylori*. Установлена высокая эффективность 7-дневной терапии Рифаксимином в лечении «СИБР» в тонкой кишке вне зависимости от его варианта, а также эффективность 7-дневного приема Ко-тримоксазола при первом варианте «СИБР» и преобладающем заселении тонкой кишки микрофлорой из верхних отделов ЖКТ и дыхательных путей.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость работы состоит в расширении представлений о патогенетических механизмах формирования «СИБР» в тонкой кишке у больных язвенной болезнью желудка и ДПК, ассоциированной с *H.pylori*, его влиянии на клинические проявления язвенной болезни, влиянии эрадикации *H.pylori* на состояние микробиоценоза тонкой кишки и в научном обосновании дифференцированных лечебных подходов, направленных на устранение «СИБР» в тонкой кишке у данной категории больных.

Доказана необходимость верификации «СИБР» в тонкой кишке у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H.pylori*, исходно, с началом использования блокаторов желудочной секреции и после проведения эрадикационной терапии.

При выявлении факторов риска, способствующих развитию «СИБР» в тонкой кишке у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H.pylori*, а именно: длительность течения язвенной болезни (более 5 лет), пожилой возраст (лица старше 60 лет), прием ИПП, требуется проведение мероприятий, направленных на предупреждение развития нарушений микробиоценоза тонкой кишки у данной категории больных.

Показана целесообразность применения невсасывающего антибиотика Рифаксимины для устранения «СИБР» в тонкой кишке вне зависимости от его

варианта, и противомикробного препарата Ко-тримоксазола при первом варианте «СИБР» и преобладающем заселении тонкой кишки микрофлорой из верхних отделов ЖКТ и дыхательных путей.

Методология и методы диссертационного исследования

В ходе исследования был использован клинико-диагностический комплекс обследований, включающий: сбор и анализ данных анамнеза, оценку жалоб и объективных данных, анкетирование с использованием специального опросника, лабораторные и инструментальные исследования (ЭГДС с биопсией и определением *H. Pylori* морфологическим, гистологическим исследованиями биоптатов антрального отдела и тела желудка, БУТ, УЗИ ОБП, а также специальный метод исследования (ВДТ с нагрузкой лактулозой). Используемая методология позволила провести не только тщательное комплексное обследование с определением факторов, влияющих на развитие «СИБР» в тонкой кишке, но и провести эффективное лечение данного синдрома с целью улучшения результатов лечения основного заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с язвенной болезнью желудка и ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, установлена высокая частота развития «СИБР» в тонкой кишке. Факторами риска, влияющими на его развитие, являются длительное течения язвенной болезни (более 5 лет), пожилой возраст (лица старше 60 лет), прием ИПП.
2. Развитие «СИБР» в тонкой кишке у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*, усугубляет клинические проявления язвенной болезни, приводя или усиливая симптомы желудочной и кишечной диспепсии.
3. Проведение эрадикационной терапии больным язвенной болезнью желудка и ДПК, ассоциированной с *H. pylori*, влияет на микробиоту кишечника, способствуя в равной степени как устранению «СИБР» в тонкой кишке, так и его развитию.

4. Рифаксимин и Ко-тримоксазол являются эффективными средствами в купировании «СИБР» в тонкой кишке у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H.pylori*, о чем свидетельствуют положительная динамика клинических проявлений и динамика показателей ВДТ (100% и 83,3% соответственно).

Степень достоверности результатов: достоверность полученных результатов подтверждена достаточным количеством обследованных пациентов (109 человек) с использованием современных инструментальных и лабораторных методов исследований и последующей статистической обработкой полученных данных. Полученные в ходе работы результаты согласуются с результатами других авторов и отвечают современным представлениям о данной проблеме.

Апробация результатов проведена на заседании кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. Протокол № 8 от 22.05.2019.

Отдельные материалы диссертации доложены и представлены на 19-м Международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2017» (15-17 мая 2017 года), XXIII Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (9-11 октября 2017 года).

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, 5 из них в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Внедрение результатов исследования: основные положения и результаты исследования используются в практике обследования и ведения больных в ГБУЗ «ГКБ №51 ДЗМ», а также в педагогической работе на кафедре гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ.

Личный вклад автора: в процессе работы над диссертацией автором лично проанализирована современная зарубежная и отечественная литература по изучаемой проблеме, сформулированы цель и задачи научной работы, разработан дизайн исследования. Автором осуществлялись отбор и ведение больных в стационаре и на амбулаторном этапе, проведение ВДТ с лактулозой и

интерпретация полученных данных. На основании полученных данных автором сформулированы основные положения и выводы диссертационной работы, разработаны практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности: диссертационная работа соответствует специальности 14.01.04 – Внутренние болезни (Медицинские науки).

Структура и объем диссертации: диссертация изложена на 115 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, общее заключение), выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 75 отечественных и 70 зарубежных источников. Материалы диссертации представлены в 22 таблицах и иллюстрированы 11 рисунками и 2 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование выполнено в условиях стационара ГБУЗ «ГКБ № 51 ДЗМ» (главный врач Бражник В.А.) на кафедре гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ (заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор Минушкин О.Н.).

Критериями включения в исследование являлись: информированное согласие больного на проводимые методы клинических, инструментальных и лабораторных исследований; наличие язвенной болезни желудка и ДПК, ассоциированной с персистенцией *Helicobacter pylori*; отсутствие антибактериальной терапии в течение 3-х месяцев до момента обследования.

Критерии исключения: пациенты, которые не могли и/или не хотели совершать все необходимые визиты к врачу; больные с наличием в анамнезе воспалительных заболеваний кишечника; больные с наличием ЖКБ или холецистэктомией в анамнезе; пациенты со злокачественными заболеваниями ЖКТ или больные, перенесшие хирургические вмешательства на желудке и

кишечнике; больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями различных органов и систем.

Изучено 109 пациентов с язвенной болезнью желудка и ДПК, ассоциированной с персистенцией *H.pylori*. Из них мужчин – 66 человек (60,55%), женщин – 43 человека (39,45%). Возраст больных колебался от 18 до 78 лет (средний возраст составил $49,88 \pm 14,33$ лет).

Согласно локализации язвенного дефекта у исследуемых пациентов, больные были распределены следующим образом: у 44 человек (40,37%) диагностирована язва в антральном отделе желудка, у 57 человек (52,29%) – язва луковицы ДПК и у 8 человек (7,34%) – язва антрального отдела желудка и луковицы ДПК.

Длительность течения язвенной болезни у 59 человек (54,13%) составила 15,7 года (от 3 лет до 46 лет); у 50 человек (45,87%) язвенная болезнь была выявлена впервые. Согласно данным о длительности заболевания язвенной болезнью пациенты были разделены на 2 группы: 1А группу составили 50 больных с впервые выявленной ЯБ (28 мужчин, 22 женщины, средний возраст составил $46,10 \pm 8,14$); 2А группу составили 59 больных, имеющих язвенный анамнез (38 мужчин, 21 женщина, средний возраст – $54,02 \pm 7,99$ лет).

В соответствии с результатами изучения частоты развития «СИБР» в тонкой кишке у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H.pylori*, больные были разделены на 2 группы: 1Б группу составили 67 больных язвенной болезнью, ассоциированной с персистенцией *H.pylori* с сопутствующим «СИБР» в тонкой кишке (38 мужчин, 29 женщин, средний возраст – $48,72 \pm 14,38$); 2Б группу (контрольную) составили 42 больных язвенной болезнью, ассоциированной с персистенцией *H.pylori* без «СИБР» в тонкой кишке (28 мужчин и 14 женщин, средний возраст – $51,74 \pm 14,22$).

Всем больным проведен стандартный комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Клинические методы исследования включали в себя сбор жалоб и оценка их интенсивности от 1 (симптом отсутствует) до 5 (выраженность симптома очень сильная) при

помощи метода анкетирования, анализ данных анамнеза (сопутствующая патология и др.) и объективных данных.

Лабораторное обследование включало: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, исследование крови на наличие маркеров вирусных гепатитов В и С.

Инструментальные методы обследования больных включали в себя ЭГДС с морфологическим исследованием биоптатов из слизистой оболочки желудка (исследования на НР (БУТ и гистологическое исследование)) и УЗИ органов брюшной полости, а также специальный метод исследования – водородный дыхательный тест с нагрузкой лактулозой.

ВДТ с нагрузкой лактулозой выполнялся на аппарате «Gastrolyzer» (Bedfont Scientific Ltd, Великобритания). «СИБР» констатировали при повышении концентрации водорода выше 10 ppm от базального уровня за первый час исследования, при этом также учитывались два возможных варианта «СИБР» [Ledochowski M. et al., 2008]. Первый вариант: «СИБР» с полноценной функцией илеоцекального клапана (кривая с двумя пиками). Появление первого пика повышения концентрации водорода свидетельствует о наличии «СИБР» с полноценной функцией илеоцекального клапана и о том, что бактерии, находящиеся в тонкой кишке способны метаболизировать лактулозу. Второй пик свидетельствует о том, что большая часть лактулозы не абсорбируется в тонкой кишке и ферментируется в толстой кишке. Второй вариант: «СИБР» сочетается с нарушением функции илеоцекального клапана (кривая характеризуется быстрым повышением концентрации водорода (в течение 60 мин), которое сохраняется до 90-й минуты, превышая исходный уровень как минимум на 20 ppm и отсутствием снижения ее между первым и вторым наивысшим показателем). В таких случаях можно предполагать ретроградный заброс химуса из толстой кишки в тонкую кишку через илеоцекальный клапан, что приводит к «СИБР» в терминальном отделе тонкой кишки.

Сопутствующие заболевания выявлены у всех больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H.pylori*, с одинаковой частотой в группах 1Б и 2Б.

Наиболее часто встречающиеся в обеих группах были: гастрит – 23,88% и 26,19%, дискинезия ЖВП – 14,93% и 14,29%, гипертоническая болезнь – 14,93% и 16,67% соответственно.

Всем пациентам проводилась эрадикационная терапия с использованием стандартной и последовательной схемы. Выбор определенной схемы обуславливался нежеланием некоторых больных принимать сразу два антибактериальных препарата. Таким образом, все пациенты были рандомизированы на 2 лечебные группы исходя из примененной схемы лечения: 1 группа – 89 пациентов, получающих лечение по стандартной схеме (Омепразол 20 мг 2 раза в день + Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + Кларитромицин 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней). 2 группа – 20 пациентов, получающих последовательную терапию (Омепразол 20 мг 2 раза в день + Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день в течение 5 дней, затем Омепразол 20 мг 2 раза в день + Кларитромицин 500 мг 2 раза в день в течение еще 5 дней).

Таким образом, эффективность эрадикационной терапии с использованием стандартной схемы составила 89,8%, эффективность последовательной схемы – 90%. Общий процент достигнутой эрадикации составил 89,91%.

По данным эндоскопического контроля полное рубцевание язв было достигнуто за 4 недели у всех больных.

В соответствии с установленным вариантом «СИБР» в тонкой кишке были сформированы 2 лечебные группы: 1В группа состояла из 18 больных, с первым вариантом «СИБР», которым назначен Ко-тримоксазол в суточной дозе 1,9 г в течение 7 дней (8 мужчин и 10 женщин, средний возраст составил $53,39 \pm 15,19$); 2В группа состояла из 30 больных со вторым вариантом «СИБР», которым назначен Рифаксимин в суточной дозе 800 мг в течение 7 дней (17 мужчин и 13 женщин, средний возраст – $52,20 \pm 14,90$).

Эффективность терапии «СИБР» в тонкой кишке подтверждалась динамикой клинических симптомов и динамикой показателей водородного дыхательного теста.

Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Statistica 6.0. и Excel. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины, их стандартные отклонения ($M \pm t$ для $p < 0,05$). Для оценки принадлежности показателей к генеральной совокупности определялось значение χ^2 (распределение Пирсона) и его статистическая значимость. Для оценки динамики частоты клинических симптомов в отдельных группах использовался критерий Мак-Немара; для оценки динамики интенсивности клинических симптомов в отдельных группах - критерий Вилкоксона (T); для сравнения независимых выборок - критерий Манна-Уитни (U). Различия считались значимыми при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Изучение частоты и факторов риска развития «СИБР» в тонкой кишке у больных ЯБ, ассоциированной с *H.pylori*. Нами изучена частота развития «СИБР» в тонкой кишке у исследуемых больных. Результаты представлены на Рисунке 1.

Рисунок 1 – Результаты выявления «СИБР» у больных ЯБ, ассоциированной с *H.pylori*



По данным водородного дыхательного теста из 109 больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H.pylori*, «СИБР» был выявлен у 67 пациентов, что

составило 61,47%. В современной литературе мы не встретили данных о частоте развития «СИБР» у больных ЯБ желудка и ДПК, ассоциированной с *H.pylori*. Однако по имеющимся данным Перфиловой К.М и соавт. (2012) у больных с обострением *H.p.*-ассоциированной гастродуоденальной патологией частота развития «СИБР» в тонкой кишке составила 53,8%, что, в целом, согласуется с полученными нами результатами.

Результаты изучения частоты развития «СИБР» в зависимости от длительности течения язвенной болезни в группах 1А и 2А, представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Результаты изучения частоты развития «СИБР» в зависимости от длительности течения язвенной болезни в 1А и в 2А группах

	Группы наблюдения (N = 109)		Статистика, χ^2 , p
	1А группа n = 50 (100%)	2А группа n = 59 (100%)	
Наличие «СИБР»	25(50%)	42(71,18%)*	$\chi^2 = 5,13$, p = 0,02*

Примечание: * Достоверные различия между группами (p < 0,05)

Из представленных данных видно, что частота развития «СИБР» в тонкой кишке у пациентов, длительно страдающих язвенной болезнью, ассоциированной с *H.pylori*, была достоверно выше по сравнению с пациентами с впервые выявленной язвой (71,18% и 50% соответственно).

Мы изучили частоту развития «СИБР» в тонкой кишке у больных ЯБ, ассоциированной с *H.pylori* в зависимости от длительности язвенного анамнеза < 5 лет и > 5 лет (больные с впервые выявленной язвой не учитывались). Результаты представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Результаты изучения распределения больных ЯБ с «СИБР» в зависимости от длительности язвенного анамнеза (< 5 лет и > 5 лет)

Группы наблюдения (N = 59)		Статистика, χ^2 , p
Пациенты с длительностью течения ЯБ до 5 лет n = 23	Пациенты с длительностью течения ЯБ свыше 5 лет n = 36	
13(56,5%)	29 (80,6%)	$\chi^2 = 3,95$, p = 0,0468*

Примечание: * Достоверные различия между группами (p < 0,05)

Из представленных данных в Таблице 3 видно, что при язвенной болезни частота развития «СИБР» в тонкой кишке нарастает в зависимости от длительности язвенного анамнеза от 56,5 % до 80,6% в группах пациентов, страдающих язвенной болезнью до 5 лет и более 5 лет соответственно.

Следовательно, длительное течение язвенной болезни является фактором риска, способствующим развитию «СИБР» в тонкой кишке у данной категории больных, причем частота развития «СИБР» у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H.pylori*, нарастает в зависимости от длительности язвенного анамнеза.

Помимо длительности течения язвенной болезни нами были изучены и другие факторы риска, которые могли способствовать развитию «СИБР» в тонкой кишке группах 1Б и 2Б: возраст больных, лечение ИПП, стрессовые ситуации. Средний возраст составил $48,72 \pm 14,38$ и $51,74 \pm 14,22$ в группах 1Б и 2Б соответственно ($p > 0,05$). Полученные результаты представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Результаты изучения факторов риска развития «СИБР» в тонкой кишке группах 1Б и 2 Б

Факторы риска	Группы наблюдения (N = 109)		Статистика, χ^2 , p
	1Б группа (n = 67)	2Б группа (n = 42)	
Пожилой возраст (60-75 лет)	15(22,39%)	3(7,14%)	$\chi^2 = 4,35$ $p = 0,0370^*$
Прием ИПП	55(82,09%)	17(40,48%)*	$\chi^2 = 19,94$ $p = 0,0000^*$
Психологический стресс **	25(37,31%)	10(23,81%)	$\chi^2 = 2,16$ $p = 0,1417$

Примечание: *Достоверные различия между группами ($p < 0,05$), **Психологический стресс – это стресс, обусловленный социальными факторами (межличностный, профессиональный, семейный), возникает при отрицательных эмоциональных потрясениях.

Как видно из таблицы, в группе 1Б процент лиц старше 60 лет и пациентов, получающих ИПП был достоверно выше (22,39% и 82,09%) по сравнению с группой 2Б (7,14% и 40,48% соответственно). Полученные нами данные о частой регистрации «СИБР» у пожилых людей и лиц, получающих ИПП, сопоставимы с современными литературными данными [Almeida J. et al 2008, Amer S. et al. 2015, Lo W.K. et al. 2013, Su T. et al. 2018, Tan A.H. et al.2014].

Таким образом, факторами риска, провоцирующими развитие «СИБР» в тонкой кишке, у больных ЯБ являются длительное течение язвенной болезни (более 5 лет) (80,6%), пожилой возраст (22,39%), а также прием ИПП (82,09%).

2. Изучение влияния «СИБР» в тонкой кишке на клинические проявления язвенной болезни, ассоциированной с персистенцией *H.pylori*. Нами был проведен анализ клинических симптомов язвенной болезни, ассоциированной с *H.Pylori*, и имеющих симптомы «СИБР» (см. Таблицу 5).

Таблица 5 – Результаты изучения клинических симптомов в группах 1Б и 2Б

Симптомы	Группы наблюдения (N = 109)	
	1Б группа (n = 67)	2Б группа (n = 42)
Боль / дискомфорт в эпигастрии	59 (88,05%)	27 (64,28%)*
Тошнота	32 (47,76%)	4 (9,52%)*
Изжога	37 (55,22%)	11 (26,19%)*
Отрыжка кислым	27 (40,30%)	9 (21,42%)
Дискомфорт/боль в нижних отделах живота	60 (89,55%)	27 (64,28%)*
Урчание в животе	42 (62,69%)	8 (19,04%)*
Переливание в животе	37 (55,22%)	6 (14,28%)*
Метеоризм	54 (80,60%)	17 (40,48%)*
Частота стула ≥ 3 р/д)	25 (37,31%)	2 (4,76%)*

Примечание: * Достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что симптомы основного заболевания (дискомфорт/боль в верхних отделах живота, тошнота, изжога) и симптомы кишечной диспепсии (дискомфорт/боль в нижних отделах живота, урчание, переливание, метеоризм, частота стула ≥ 3 р/д) встречались достоверно чаще в группе 1Б, вероятнее всего, ввиду повышения внутрибрюшного давления и наличия «СИБР» в тонкой кишке.

Также нами проведена оценка интенсивности клинических симптомов в баллах в группах 1Б и 2Б. Полученные результаты представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Результаты изучения интенсивности клинических симптомов в баллах в группах 1 Б и 2 Б

Симптомы	Группы наблюдения	
	1Б группа (n = 67)	2Б группа (n = 42)
Дискомфорт/боль в эпигастрии	3,55 ± 1,28	2,45 ± 1,38*
Тошнота	1,60 ± 0,70	1,17 ± 0,66*
Изжога	1,67 ± 0,73	1,40 ± 0,77*
Отрыжка кислым	1,70 ± 0,97	1,24 ± 0,48*
Дискомфорт/боль в нижних отделах живота	3,57 ± 1,26	2,29 ± 1,25*
Урчание в животе	1,81 ± 0,72	1,19 ± 0,40*
Переливание в животе	1,64 ± 0,67	1,17 ± 0,44*
Метеоризм	2,78 ± 1,08	1,48 ± 0,67*
Частота стула ≥ 3 р/д)	1,51 ± 0,77	1,05 ± 0,22*

Примечание: * Достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

Как видно из приведенных данных, интенсивность симптомов в группе 1Б была достоверно выше по сравнению с группой 2Б ($p < 0,05$).

Таким образом, наличие «СИБР» в тонкой кишке сопровождается увеличением частоты и интенсивности таких симптомов, как дискомфорт/боль в эпигастрии и нижних отделах живота, метеоризма. Полученные данные позволили нам сделать вывод, что развитие «СИБР» в тонкой кишке усугубляет клинические проявления язвенной болезни, привнося или усиливая симптомы желудочно-кишечной диспепсии. Данный факт согласуется с мнением других исследователей, которые также заключили, что «СИБР» утяжеляет течение основной патологии [Звягинцева Т.Д. и соавт. 2016].

3. Изучение влияния эрадикационной терапии на развитие и течение «СИБР» в тонкой кишке.

Нами изучено влияние эрадикационной терапии на состояние микробиоценоза тонкой кишки в группах 1Б и 2Б. Полученные данные представлены в Таблице 7.

Таблица 7– Результаты изучения влияния эрадикационной терапии на состояние микробиоценоза тонкой кишки группах 1Б и 2Б

До эрадикации	Группы наблюдения (N = 109)			
	1Б группа (n = 67)		2Б группа (n = 42)	
После эрадикации	СИБР+	СИБР-	СИБР+	СИБР-
	20 (29,85%)	47 (70,15%)	28 (66,67%)	14 (33,33%)

Как видно из представленных в Таблице 7 данных, при использовании антибиотиков у больных язвенной болезнью на фоне блокады желудочной секреции у 70,15% больных происходит устранение «СИБР», у 66,67% пациентов он формируется и у 29,85% – сохраняется. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов [Федорченко Ю.Л. и соавт. 2018, Enko D. et al. 2016].

Результаты изучения частоты симптомов у больных ЯБ до и после эрадикации в группах 1Б и 2Б представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Результаты изучения частоты симптомов у больных ЯБ до и после эрадикации в группах 1Б и 2Б

Симптомы	Группы наблюдения (N = 109)			
	1Б группа (n = 67)		2Б группа (n = 42)	
	До	После	До	После
Боль / дискомфорт в эпигастрии	59 (88,05%)	35 (52,23%) *	27 (64,28%)	10 (23,80%) ***
Тошнота	32 (47,76%)	17 (25,37%) *	4 (9,52%)	1 (2,38%)**
Изжога	37 (55,22%)	18 (26,86%) *	11 (26,19%)	2 (4,76%) ***
Отрыжка кислым	27 (40,30%)	14 (20,89%) *	9 (21,42%)	2 (7,14%) ***
Дискомфорт/боль в нижних отделах живота	60 (89,55%)	32 (47,76%) *	27 (64,28%)	32 (76,19%) **
Урчание в животе	42 (62,69%)	25 (37,31%) *	8 (19,04%)	28 (66,66%) ***
Переливание в животе	37 (55,22%)	18 (26,86%) *	6 (14,28%)	23 (54,76%) ***
Метеоризм	54 (80,60%)	40 (59,70%) *	17 (40,48%)	39 (92,86%) ***
Частота стула ≥ 3 р/д)	26 (38,81%)	17 (25,37%)	4 (9,52%)	19 (45,24%) ***

Примечание: * - достоверные различия по сравнению со значениями после лечения, $p < 0,05$;

** - достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

Представленные в таблице данные свидетельствуют о том, что после эрадикационной терапии в обеих группах отмечается снижение частоты возникновения симптомов, характерных для язвенной болезни (дискомфорт/боль в эпигастральной области, изжога, отрыжка кислым). Кроме того, в группе 1Б отмечается также снижение частоты возникновения симптомов кишечной диспепсии. Однако в группе 2Б после эрадикации наблюдается значительное увеличение частоты возникновения таких симптомов, как урчание в животе, переливание, метеоризм, диарея.

Нами была проведена оценка интенсивности симптомов в баллах в группах 1Б и 2Б до и после эрадикации. Полученные результаты представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Результаты изучения интенсивности клинических симптомов в баллах у больных ЯБ до и после эрадикации в группах 1Б и 2Б

Симптомы	Группы наблюдения			
	1Б группа (n = 67)		2Б группа (n = 42)	
	До	После	До	После
Боль / дискомфорт в эпигастрии	3,55 ± 1,28	1,61 ± 0,67 *	2,45 ± 1,38	1,26 ± 0,50 ***
Тошнота	1,60 ± 0,70	1,27 ± 0,48 *	1,17 ± 0,66	1,02 ± 0,15
Изжога	1,67 ± 0,73	1,30 ± 0,52 *	1,40 ± 0,77	1,05 ± 0,22 *
Отрыжка кислым	1,70 ± 0,97	1,22 ± 0,45 *	1,24 ± 0,48	1,05 ± 0,22 *
Дискомфорт/боль в нижних отделах живота	3,57 ± 1,26	1,64 ± 0,79 *	2,29 ± 1,25	2,00 ± 0,74 **
Урчание в животе	1,81 ± 0,72	1,42 ± 0,58 *	1,19 ± 0,40	1,88 ± 0,74 ***
Переливание в животе	1,64 ± 0,67	1,30 ± 0,52 *	1,17 ± 0,44	1,83 ± 0,91 ***
Метеоризм	2,78 ± 1,08	2,06 ± 1,14 *	1,48 ± 0,67	2,60 ± 0,91 ***
Частота стула ≥ 3 р/д)	1,51 ± 0,77	1,37 ± 0,71	1,05 ± 0,22	1,52 ± 0,63 ***

Примечание: * достоверные различия по сравнению со значениями после лечения, $p < 0,05$;

** достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

Из представленных данных видно, что после проведения эрадикационной терапии интенсивность симптомов, характерных для язвенной болезни (дискомфорт/боль в эпигастральной области, изжога, отрыжка кислым) существенно снизились в обеих группах. Также наблюдалось снижение интенсивности дискомфорта/боли в нижних отделах живота, урчания, переливания в животе и метеоризма в группе 1Б и увеличение их в группе 2Б.

Снижение частоты и интенсивности симптомов кишечной диспепсии в группе 1Б, вероятнее всего, обусловлено тем, что антибиотики, входящие в состав эрадикационной терапии, в 70,15% случаев способствовали устранению «СИБР» в тонкой кишке. Увеличение частоты и интенсивности симптомов кишечной диспепсии в группе 2Б можно объяснить тем, что блокада желудочной секреции способствовала формированию «СИБР» в тонкой кишке в 66,67 % случаев.

Представленные нами данные совпадают с литературными. В исследовании, проведенном Ереминой Е.Ю. и соавт. (2008), было установлено, что проведение эрадикации способствует усугублению имеющихся у больных симптомов кишечной диспепсии или их появлению.

Таким образом, проведение эрадикационной терапии больным язвенной болезнью, ассоциированной с *H.pylori* фактически в равной степени способствует как устранению «СИБР» в тонкой кишке, так и его развитию.

4.Оценка эффективности терапии «СИБР» в тонкой кишке у больных язвенной болезнью, ассоциированной с персистенцией *H.pylori*. Нами изучена динамика клинических симптомов на 8-й день после терапии Ко-тримоксазолом и Рифаксимином в группах 1В и 2В (Таблица 10).

Таблица 10 – Результаты изучения динамики клинических симптомов на 8 день после терапии Ко-тримоксазолом и Рифаксимином в группах 1В и 2В

Симптомы	Количество больных (N = 48)			
	1В группа (n = 18)		2В группа (n = 30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Дискомфорт / Боль в нижних отделах живота	15 (83,3%)	7 (38,9%)*	25(83,3%)	9 (30,0%) *
Урчание в животе	12 (66,7%)	4 (22,2%) *	20 (66,7%)	8 (26,7%)*
Переливание в животе	11 (61,1%)	2 (11,1%) *	15 (50,0%)	6 (20,0%)
Метеоризм	16 (88,9%)	7 (38,9%)*	25 (83,3%)	13 (43,3%) *
Частота стула ≥ 3 р/д)	3 (16,6%)	1 (5,56%)	5 (16,7%)	1 (3,33%) *

Примечание: * - достоверные различия по сравнению со значениями после лечения, $p < 0,05$,

** - достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

Из представленных данных видно, что в обеих группах отмечалась положительная динамика в виде снижения частоты возникновения всех симптомов ($p < 0,05$), за исключением частоты стула ≥ 3 р/д в группе 1В.

Результаты изучения динамики интенсивности клинических симптомов в баллах на 8-й день после терапии Ко-тримоксазолом и Рифаксимином в группах 1В и 2В представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Результаты изучения динамики интенсивности клинических симптомов в баллах на 8 день после терапии Ко-тримоксазолом и Рифаксимином в группах 1В и 2В

Симптомы	Количество больных (N = 48)			
	1В группа (n = 18)		2В группа (n = 30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Дискомфорт/Боль В нижних отделах живота	2,17 ± 0,79	1,39 ± 0,50*	2,23 ± 0,82	1,30 ± 0,47*
Урчание в животе	1,89 ± 0,76	1,22 ± 0,43*	1,87 ± 0,73	1,27 ± 0,45*
Переливание в животе	1,89 ± 0,90	1,11 ± 0,32*	1,73 ± 0,87	1,13 ± 0,51*
Метеоризм	2,67 ± 1,08	1,28 ± 0,83*	2,80 ± 1,19	1,43 ± 0,50*
Частота стула ≥ 3 р/д)	1,61 ± 0,78	1,17 ± 0,38*	2,03 ± 0,96	1,20 ± 0,48*

Примечание: * - достоверные различия по сравнению со значениями после лечения, $p < 0,05$,

** - достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

Из представленных данных видно, что на фоне терапии Ко-тримоксазолом и Рифаксимином отмечалось достоверное снижения интенсивности симптомов по сравнению с результатами до и после лечения внутри каждой группы. Достоверных различий между группами больных (1В и 2В), принимавших Ко-тримоксазол и Рифаксимин, получено не было.

При оценке показателей ВДТ до и после лечения «СИБР» препаратами Ко-тримоксазол и Рифаксимин также отмечалась положительная динамика. Так у пациентов, получающих Ко-тримоксазол, у 10 (66,67%) больных показатели ВДТ нормализовались, у 5 (33,3%) – снизились и у 3 (16,67%) уровень ВДТ не изменился. У больных, получающих терапию Рифаксимином, показатели ВДТ у 18 (60%) больных нормализовались и у 12 (40%) – показатели ВДТ снизились.

Снижение показателей наблюдалось по сравнению с показателями до лечения (на 120 минутах исследования, $p < 0,05$).

Результаты эффективности антибактериального лечения «СИБР» в тонкой кишке препаратами Ко-тримоксазол и Рифаксимин в группах 1В и 2В по данным ВДТ с лактулозой представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Результаты лечения «СИБР» у больных ЯБ, ассоциированной с *H.pylori* Ко-тримоксазолом и Рифаксимином в группах 1В и 2В

	Количество больных (N = 48)			
	1В группа n = 18		2В группа n = 30	
	СИБР-	СИБР+	СИБР-	СИБР+
Количество больных	15 (83,3%)	3 (16,7%)*	30 (100%)	0 (0)*

Примечание: * - достоверные различия по сравнению со значениями после лечения, $p < 0,05$,
 ** - достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

Из представленных данных видно, что эффективность терапии «СИБР» Ко-тримоксазолом составила 83,3%, Рифаксимином – 100%. При сравнении эффективности лечения «СИБР» в тонкой кишке Ко-тримоксазолом и Рифаксимином в группах 1В и 2В достоверных различий получено не было.

Мы изучили частоту развития побочных эффектов на фоне приема Ко-тримоксазола и Рифаксимины в группах 1В и 2В. Полученные результаты указаны в Таблице 13.

Таблица 13 – Результаты оценки частоты развития побочных эффектов на фоне приема Ко-тримоксазола и Рифаксимины в группах 1В и 2В

Побочные эффекты	Количество больных (N = 48)	
	1В группа (n = 18)	2В группа (n = 30)
Головная боль	1 (5,6%)	0 (0%)
Тошнота	0 (0%)	1 (3,3%)
Сыпь	1 (5,6%)	0(0%)
Итого	2 (11,1%)	1 (3,3%)

Примечание: * - достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

Из представленных данных видно, что частота развития побочных эффектов в группе 1В составила 11,1% и 3,3% в группе 2В. Следует отметить,

что нежелательные явления в обеих группах не носили угрожающий характер и купировались самопроизвольно, отмена препаратов не проводилась. Переносимость и безопасность препаратов были хорошие. Полученные нами данные согласуются с литературными. Эффективность и безопасность применения Рифаксимины в лечении «СИБР» в тонкой кишке доказана в ряде исследований [Мартынов В.Л. и соавт. 2015, Gatta L. et al. 2017, Konrad P. et al. 2018]. Имеющиеся литературные данные, указывающие на то, что микрофлора, проникающая (после снятия «кислотного барьера» желудка) из ротоглотки и легких, отличается от той, которая представлена в разных биотопах желудочно-кишечного тракта [Белоусова Е.А. 2009, Tahan S. Et al. 2013], позволили нам провести эффективную терапию «СИБР» у больных язвенной болезнью препаратом Ко-тримоксазол, спектр действия которого включает микробную флору из легких.

ВЫВОДЫ

1. У больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H.pylori*, частота развития «СИБР» в тонкой кишке по данным водородного дыхательного теста составляет 61,47%.
2. Факторами риска, провоцирующими развитие «СИБР» в тонкой кишке у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H.pylori*, являются: длительность течения язвенной болезни более 5 лет (80,6%), пожилой возраст (22,39%), прием ИПП (82,09%).
3. Наличие «СИБР» в тонкой кишке сопровождается достоверным увеличением частоты и интенсивности таких симптомов, как дискомфорт/боль в эпигастрии и нижних отделах живота, метеоризма. В группе больных ЯБ с сопутствующим «СИБР» частота и интенсивность дискомфорта/боли в эпигастрии составила 88,05% и $3,55 \pm 1,28$ балла, дискомфорта/боли в нижних отделах живота – 89,55% и $3,57 \pm 1,26$ балла, метеоризма – 80,60% и $2,78 \pm 1,08$ балла. В контрольной группе (больных ЯБ без «СИБР») частота и интенсивность дискомфорта/боли в эпигастрии

и нижних отделах живота, а также метеоризма составили 64,28% и $2,45 \pm 1,38$ балла, 64,28% и $2,29 \pm 1,25$ балла, 40,48% и $1,48 \pm 0,67$ балла соответственно.

4. Проведение эрадикационной терапии больным язвенной болезнью, ассоциированной с *H.pylori*, может способствовать как устранению «СИБР» в тонкой кишке (70,15%) , так и его развитию (66,67%).
5. Эффективность терапии «СИБР» в тонкой кишке у больных язвенной болезнью желудка и ДПК, ассоциированной с *H.pylori*, по данным динамики клинических проявлений и ВДТ с лактулозой Рифаксиминотом составляет 100% и Ко-тримоксазолом - 83,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным язвенной болезнью желудка и ДПК с наличием факторов риска, способствующих развитию «СИБР» в тонкой кишке, таких как длительность течения язвенной болезни более 5 лет, пожилой возраст, прием ИПП, целесообразно проведение ВДТ с лактулозой. Определение «СИБР» следует проводить исходно, с началом использования блокаторов желудочной секреции и после проведения эрадикационной терапии.
2. При развитии «СИБР» в тонкой кишке у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H.pylori*, показано его лечение. Для достижения положительных результатов терапии «СИБР» в тонкой кишке вне зависимости от его варианта рекомендовано использование Рифаксиминоа в суточной дозе 800 мг в течение 7 дней или использование Ко-тримоксазола в суточной дозе 1,9 г в течении 7 дней при первом варианте «СИБР» и преобладающем заселении тонкой кишки микрофлорой из верхних отделов ЖКТ и дыхательных путей с последующим контролем эффективности лечения и выявлением возможного рецидива.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Учитывая высокую степень распространенности «СИБР» в тонкой кишке у больных язвенной болезнью, ассоциированной с персистенцией

Helicobacter pylori, необходимо проведение широкомасштабных исследований с целью изучения дополнительных факторов риска развития данного синдрома и возможных защитных (протективных) факторов, в том числе на фоне эрадикационной терапии.

2. Перспективно дальнейшее изучение причин, частоты и сроков рецидивирования «СИБР» в тонкой кишке у больных язвенной болезнью желудка и ДПК, ассоциированной с *H.pylori*, для разработки профилактических мероприятий у данной категории больных.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Баркалова Ю.С. Опыт проведения эрадикационного лечения («последовательная» схема) язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. // **Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология. 2016. Т4. №34. С 50-52.**
2. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Топчий Т.Б., Скибина Ю.С., Евсиков А.Е. Подходы к лечению больных синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, развившимся в связи с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта // **Лечащий врач. Февраль 2017. № 2. С 40-44.**
3. Минушкин О.Н., Топчий Т.Б., Скибина Ю.С. Распространенность, клиническая картина и тактика лечения синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК). Материалы 19-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2017 и XVII Съезда НОГР (15-17 мая)»// **Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. -2017. № 1. С 93.**
4. Минушкин О.Н., Скибина Ю.С., Топчий Т.Б., Львова Н.В. СИБР и язвенная болезнь: эпидемиология, патогенез, влияние на клинические проявления и лечебные подходы. **Медицинский совет. 2017. № 15. С 56-60.**

5. Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., **Скибина Ю.С.**, Евсиков А.Е. Синдром избыточного бактериального роста в клинической практике. **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. 139(3). С 71-78.**
6. Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., **Скибина Ю.С.**, Логинов В.А., Зверков И.В. Синдром избыточного бактериального роста при заболеваниях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта: распространенность, клиника. **Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019. № 1. С 37-44.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БУТ	быстрый уреазный тест
ВДТ	водородный дыхательный тест
ЖВП	желчевыводящие пути
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИПП	ингибиторы протонной помпы
СИБР	синдром избыточного бактериального роста
УЗИ ОБП	ультразвуковое исследование органов брюшной полости
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ЯБ	язвенная болезнь
ЯБ ДПК	язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
Н.Р., Н.Pylori	хеликобактер пилори