

ПРИМЕНЕНИЕ РИФАКСИМИНА ПРИ СИНДРОМЕ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЮ

Мечетина Т. А., Ильченко А. А., Лычкова А. Э.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Мечетина Татьяна Анатольевна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

E-mail: tatyana22_82@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель работы — определить частоту синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке у больных постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС), обосновать необходимость коррекции микрофлоры и оценить эффективность рифаксими́на в дозе 800 и 1200 мг/сут.

Материалы и методы. С помощью водородного дыхательного теста обследовано 92 больных с ПХЭС. 40 больных с СИБР пролечены рифаксими́ном, 20 из них получали препарат в дозе 800 мг и 20 — по 1200 мг/сут 7 дней. Эффективность определялась по динамике клинических симптомов и показателей водородного дыхательного теста.

Результаты и обсуждение. У больных ПХЭС СИБР выявлен в 76%, что обосновывает проведение антибактериальной терапии. Отсутствие ускорения перистальтики тонкой кишки как причины диареи было подтверждено исследованием электромоторной активности тонкой кишки, при котором не выявлено отличий от нормы. У части больных терапия рифаксими́ном в дозе 800 мг/сут не купировала боль и диспепсические симптомы и не сопровождалась нормализацией показателей водородного дыхательного теста. При лечении рифаксими́ном в дозе 1200 мг/сут отмечалась нормализация показателей водородного дыхательного теста у 90% больных и купирование клинических симптомов у большинства больных.

Заключение. Рифаксими́н в дозе 1200 мг/сут по сравнению с дозой 800 мг/сут у больных ПХЭС, ассоциированным с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, оказывает более выраженный клинический эффект, что подтверждается положительной динамикой в виде купирования клинических симптомов и нормализации показателей водородного дыхательного теста.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста (СИБР); водородный дыхательный тест; рифаксими́н; холецистэктомия; ПХЭС.

SUMMARY

The aim of the work was to determine the frequency of the overgrowth bacterial syndrome (OBS) in the small intestine in patients with postcholecystectomy syndrome (PHES) justify the need for correction of the microflora and to assess the effectiveness of rifaximin at a dose of 800 and 1200 mg/day.

Materials and methods. With the help of the hydrogen breath test were examined 92 patients with PHES. 40 patients with OBS were treated with rifaximin, 20 of them received the drug at a dose of 800 mg and 20–1200 mg/day for 7 days. Effectiveness was determined by the dynamics of clinical symptoms and indicators of the hydrogen breath test.

Results and discussion. OBS was detected in 76% of the patients with PHES, which justifies the holding of antibiotic therapy. Lack of acceleration of peristalsis of small intestine as a cause of diarrhea was confirmed by the study of the electromotive activity of the small intestine, which revealed no differences from the norm. In some patients on therapy at a dose of rifaximin 800 mg/day uncropped pain and dyspeptic symptoms and was not accompanied by normalization of the hydrogen breath test. In the treatment of rifaximin at a dose of 1200 mg/day was showed normalization of the hydrogen breath test parameters in 90% of patients and relief of clinical symptoms in most patients.

Conclusion. Rifaximin at a dose of 1200 mg/day compared with a dose of 800 mg/day in patients with PHES associated with bacterial overgrowth in the small intestine, had a more pronounced clinical effect, as evidenced by positive dynamics in the form of relief of clinical symptoms and normalization of the hydrogen breath test.

Keywords: syndrome of bacterial overgrowth (OBS); a hydrogen breath test; rifaximin; cholecystectomy; PHES.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) привлек внимание исследователей с середины 1970-х годов. За этот период накоплен определенный опыт диагностики заболевания, а также предложены различные схемы лечения, в том числе и при сочетании его с различными заболеваниями органов пищеварения, такими как цирроз печени, неалкогольный стеатогепатит, асцит-перитонит [1].

Под СИБР в тонкой кишке понимают состояние, которое обусловлено патологической колонизацией тонкой кишки (более 10^5 КОЕ/мл аспирата) фекальной микрофлорой, и которое сопровождается хронической диареей и синдромом мальабсорбции [2].

Существуют различные методы диагностики СИБР, включая гистохимические, морфологические, молекулярно-генетические, а также комбинированные методы исследования биоматериала, различные дыхательные тесты, исследование микробных метаболитов и т. д. [3–9]. Однако недостатками многих методов являются трудоемкость, длительность получения результатов, высокая стоимость исследования.

Альтернативным методом исследования может служить измерение ионов водорода в выдыхаемом воздухе. Следует отметить, что в норме в связи с низким микробным обсеменением тонкой кишки определяется очень малое количество ионов водорода в выдыхаемом воздухе. При увеличении степени обсеменения повышаются показатели водородного дыхательного теста, так как принятая лактулоза под влиянием бактерий начинает подвергаться ферментативному процессу. При этом увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе может значительно превышать диагностические уровни. Следует отметить, что увеличение показателей водородного дыхательного теста может быть при ускоренном пассаже по тонкой кишке.

Достоинствами метода являются отсутствие инвазивности, возможность использования в качестве метода диагностики и контроля за эффективностью лечения [6; 7; 9; 10; 18].

Лечение СИБР комплексное и включает в себя терапию основного заболевания, являющегося причиной избыточного размножения бактерий в тонкой кишке, а также мероприятия, направленные на восстановление нормального состава кишечной микрофлоры и процессов пищеварения и всасывания в кишечнике [6; 7; 11; 12].

В настоящее время в России появился новый антибиотик для санации кишечника — рифаксимин. Препарат является полусинтетическим производным рифампицина SV. Он необратимо связывает бета-субъединицы фермента бактерий ДНК-зависимой РНК-полимеразы и ингибирует синтез РНК и белков бактерий [13]. Препарат обладает широким спектром противомикробной активности, включающим большинство грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных

бактерий, вызывающих желудочно-кишечные инфекции и СИБР [14–16]. Препарат не всасывается, благодаря чему имеет минимальное количество побочных эффектов и противопоказаний.

Рифаксимин дает более значимые результаты лечения, лучше переносится больными, чем другие антибиотики, используемые в стандартных схемах лечения СИБР.

Несмотря на большое количество исследований, оценивающих эффективность рифаксимицина при различных гастроэнтерологических заболеваниях, потенциальные возможности применения препарата в клинической практике далеко не исчерпаны. Учитывая тот факт, что рифаксимин практически не всасывается, клинический интерес представляют исследования по применению препарата при желчнокаменной болезни (ЖКБ) и постхолецистэктомическом синдроме (ПХЭС), течение которых осложнено избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке.

Цель работы — определить частоту синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных ПХЭС, обосновать необходимость коррекции микрофлоры и оценить эффективность рифаксимицина в дозе 800 и 1200 мг/сут.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 92 больных, перенесших холецистэктомию по поводу холестеринового холецистолитиаза (10 мужчин, 82 женщины; средний возраст — 59 ± 9 лет).

Для диагностики СИБР в тонкой кишке применяли портативный анализатор концентрации ионов водорода в выдыхаемом воздухе *EC60 Gastrolyzer 2*.

Клиническая симптоматика оценивалась при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) по баллам в пределах от 0 до 3, что соответствовало степени выраженности симптома от его отсутствия до максимального.

Определение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе проводили утром натощак после 12-часового голодания, а затем каждые 15 минут в течение 2 часов после приема 30 мл лактулозы. Накануне исследования больные соблюдали диету, исключающую медленно переваривающиеся продукты (бобовые, отруби и др.), а также газированные напитки. Непосредственно перед исследованием и во время его не разрешалось курить, пользоваться жевательной резинкой, за 2 часа до исследования ограничивалась физическая нагрузка.

Диагностически значимым считали повышение уровня водорода в выдыхаемом воздухе более чем на 20 ppm. Однако в связи с тем, что у части больных показатели значительно превышали диагностический уровень, нами было выделено три степени повышения уровней водородного теста

(I степень — повышение на 20–50 ppm, II степень — на 50–100 ppm, III степень — на 100 ppm и более).

Электромоторную активность регистрировали с помощью накожных серебряных электродов контактной поверхностью площадью 0,5–0,6 мм², помещенных в область проекции двенадцатиперстной и тощей кишки на переднюю брюшную стенку. Регистрацию производили в течение 15–20 минут в условиях предусиления с использованием аппаратно-программного комплекса *Conan-M* с полосой пропускания от 0,01 Гц до 10 кГц и уровнем шумов менее 1–5 мкВ. На кривой электромиограммы измеряли амплитудно-частотные характеристики медленноволновой и спайковой активности и сравнивали показатели с нормой. За норму принимали показатели, выявленные при обследовании ранее большого количества здоровых людей.

Для оценки деконтаминационной эффективности рифаксимином 40 больных ПХЭС с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке были пролечены рифаксимином (Альфа Нормикс 200 мг, *Alfa Wassermann S. p. A.*, Италия). Из них 20 человек получали рифаксимин в дозе 800 мг в сутки (19 женщин, 1 мужчина, средний возраст 62 ± 8 лет) и 20 человек по 1200 мг в сутки (18 женщин, 2 мужчин, средний возраст 59 ± 8 лет) в течение 7 дней. Эффективность терапии определялась по динамике клинических симптомов (боль в животе, метеоризм, диарея) с помощью ВАШ и динамике показателей водородного дыхательного теста на 8-й и 30-й день наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди больных, перенесших холецистэктомию, по данным дыхательного водородного теста СИБР в тонкой кишке был выявлен у 70 из 92 больных (76%). Этот показатель значительно выше по сравнению с больными ЖКБ, у которых частота обнаружения СИБР в тонкой кишке не превышает 20% [17].

Высокую частоту обнаружения СИБР у больных после холецистэктомии можно объяснить снижением концентрации желчных кислот, поступающих в двенадцатиперстную кишку. В связи с этим снижаются и бактерицидные свойства желчи, что наряду с другими факторами способствует колонизации тонкой кишки условно патогенной микрофлорой и обосновывает необходимость применения антибактериальной терапии.

У 20 больных ПХЭС с СИБР изучалась моторика тонкой кишки, количественные характеристики которой представлены в *табл. 1*. Из нее следует, что частота и амплитуда медленных волн ЭМА двенадцатиперстной и тощей кишки статистически недостоверно уменьшена по сравнению с нормой, что исключает ускорение перистальтики тонкой кишки.

Таким образом, полученные результаты показывают, что у больных ПХЭС, ассоциированным с СИБР, повышение показателей водородного

дыхательного теста связано с микробной контаминацией тонкой кишки, а не с ее ускоренной моторикой. Это позволяет утверждать, что диарея у этих больных не является холагенной.

Анализ показателей водородного дыхательного теста 40 больных ПХЭС по сравнению с нормой показал, что начиная с 45-й минуты отмечается статистически достоверная разница в полученных показателях (*рис. 1*).

Анализ динамики клинических симптомов на фоне лечения рифаксимином показал, что на 8-й день терапии у всех больных наблюдалась положительная динамика в виде снижения интенсивности клинических симптомов.

У больных, принимавших рифаксимин в дозе 800 мг/сут, боли уменьшились у 7 (35%), метеоризм — у 15 (75%), диарея — у 12 (60%) (*рис. 2*).

Эти данные находились в прямой корреляционной зависимости с динамикой показателей водородного дыхательного теста (*рис. 3*). Так, у 9 из 20 больных (45%) показатели водородного дыхательного теста нормализовались, у 3 (15%) снизились с 3-й до 1-й степени, у 1 (5%) — с 3-й степени до 2-й и у 7 (35%) уровни водородного теста не изменились. Отмечалось достоверное снижение показателей после лечения по сравнению с исходными показателями (на 105-й и 120-й минутах исследования, $p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что рифаксимин оказывает эффективное деконтаминационное действие у больных ПХЭС, ассоциированным с СИБР.

У больных, принимавших рифаксимин в дозе 1200 мг/сут, на 8-й день лечения жалобы отсутствовали в большинстве случаев: боли исчезли у 12 из 20 (60%), метеоризм — у 18 (90%), диарея — у 15 (75%) (*рис. 4*).

Эти данные находились в прямой корреляционной зависимости с динамикой показателей водородного дыхательного теста (*рис. 5*). Так, у 16 (80%) больных показатели водородного дыхательного теста нормализовались, у 2 (10%) снизились с 3-й до 1-й степени, у одного (5%) больного — со 2-й до 1-й степени, и у одного (5%) больного уровни водородного теста не изменились. Следует отметить, что достоверное снижение показателей после лечения по сравнению с исходными показателями отмечалось уже на 60-й минуте исследования ($p < 0,05$).

Таким образом, недельный курс лечения рифаксимином сопровождается положительной динамикой в виде снижения интенсивности клинических симптомов СИБР и нормализации или уменьшения показателей дыхательного водородного теста. При этом более выраженный эффект отмечается при увеличении дозы препарата.

Для оценки отдаленных результатов лечения проведен анализ клинических симптомов и показателей водородного дыхательного теста на 30-й день после терапии рифаксимином.



Как показали исследования, недельная терапия рифаксимином оказывает пролонгированный эффект. Так, на 30-й день наблюдения в группе больных, принимавших рифаксимин в дозе 800 мг/сут, у большинства из них клиническая симптоматика СИБР исчезла: боли отсутствовали у 55% больных, метеоризм — у 70%, диарея — у 75%. Однако у части больных они сохранялись, несмотря на снижение степени их выраженности (рис. 6).

Эти данные также коррелируют с динамикой показателей водородного дыхательного теста — сохранялось достоверное снижение показателей

водородного дыхательного теста после лечения по сравнению с исходными показателями (на 120-й минуте исследования, $p < 0,05$) (рис. 7).

Так, у 6 из 20 больных (30%) показатели водородного дыхательного теста нормализовались, у 2 (10%) снизились с 3-й степени до 1-й, у 3 (15%) — с 3-й степени до 2-й, у 1 (5%) — со 2-й степени до 1-й и у 8 (40%) больных уровни водородного теста не изменились.

В группе больных, получавших рифаксимин в суточной дозе 1200 мг/сут, на 30-й день наблюдения у подавляющего большинства больных отсутствовала клиническая симптоматика СИБР: боли

ЭЛЕКТРОМОТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ И ТОЩЕЙ КИШКИ ПРИ ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, АССОЦИИРОВАННОМ С СИНДРОМОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ, МЕДЛЕННЫЕ ВОЛНЫ

	Двенадцатиперстная кишка			Тощая кишка		
	СИБР+	Норма	СИБР-	СИБР+	Норма	СИБР-
Частота в минуту	18,5 ± 1,5	22–25	33,0 ± 0,4	16,1 ± 1,5	18–22	28 ± 0,2
Амплитуда, мВ	0,15 ± 0,03	0,18–0,2	0,3 ± 0,02	0,13 ± 0,03	0,18–0,2	0,32 ± 0,01

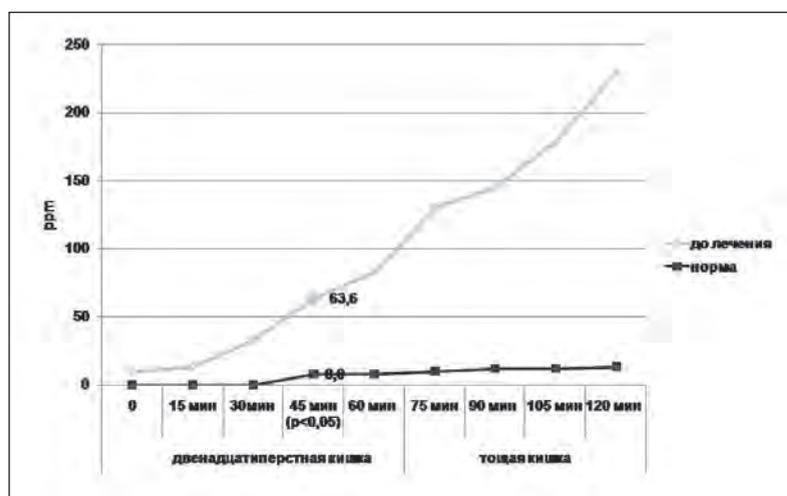


Рис. 1. Показатели водородного дыхательного теста у больных ПХЭС (n = 40) до лечения по сравнению с нормой

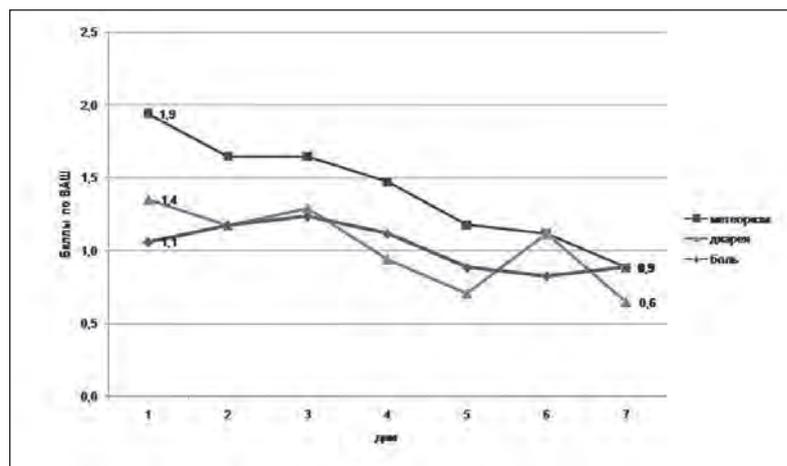


Рис. 2. Динамика клинических симптомов на фоне 7-дневной терапии рифаксимином в дозе 800 мг в сутки

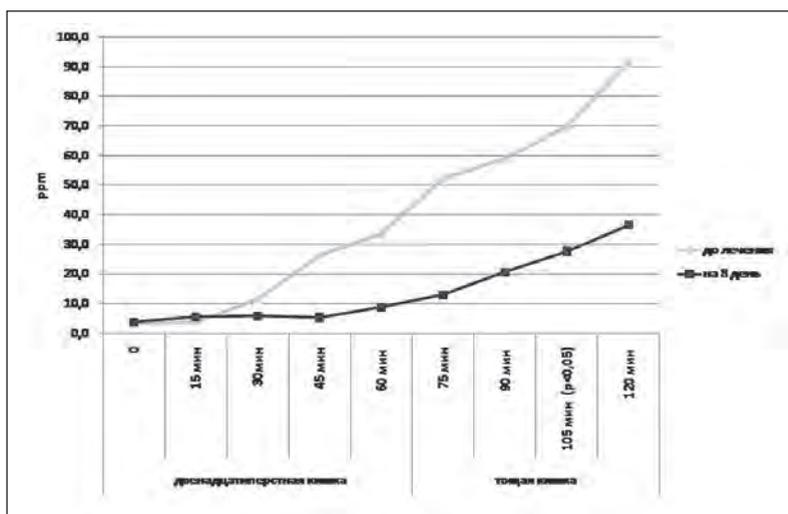


Рис. 3. Динамика показателей водородного дыхательного теста до и после 7-дневной терапии рифаксимом в дозе 800 мг в сутки

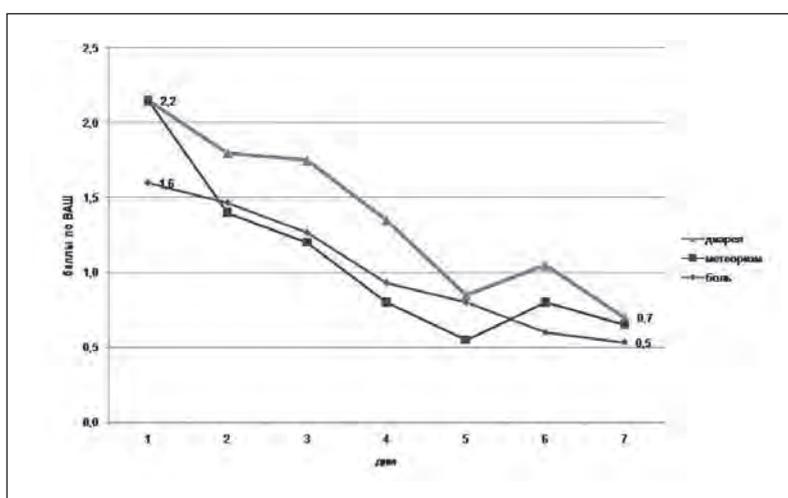


Рис. 4. Динамика клинических симптомов на фоне 7-дневной терапии рифаксимом в дозе 1200 мг в сутки

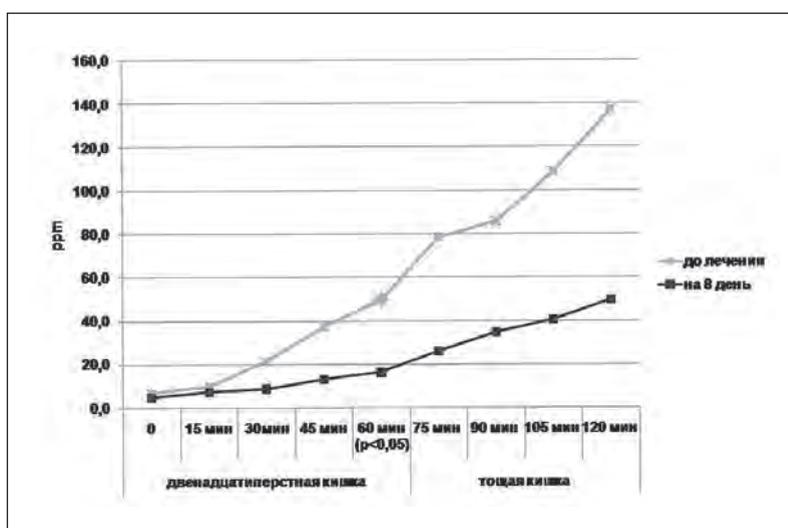


Рис. 5. Динамика показателей водородного дыхательного теста до и после 7-дневной терапии рифаксимом в дозе 1200 мг в сутки

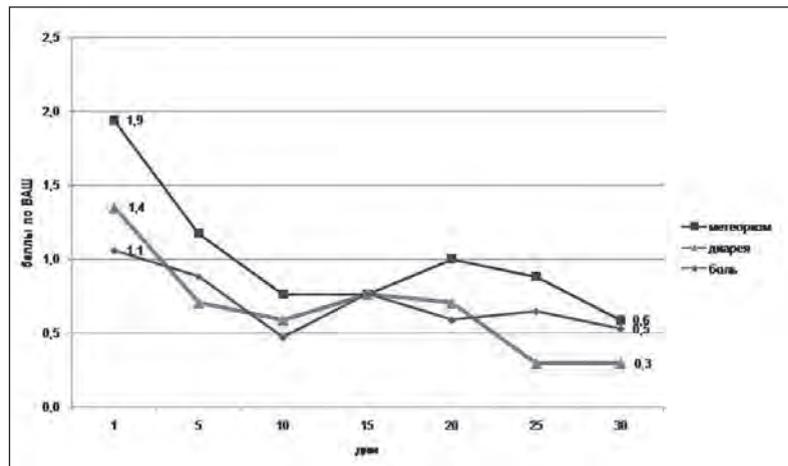


Рис. 6. Динамика клинических симптомов в течение 1 месяца после лечения рифаксимином в дозе 800 мг в сутки

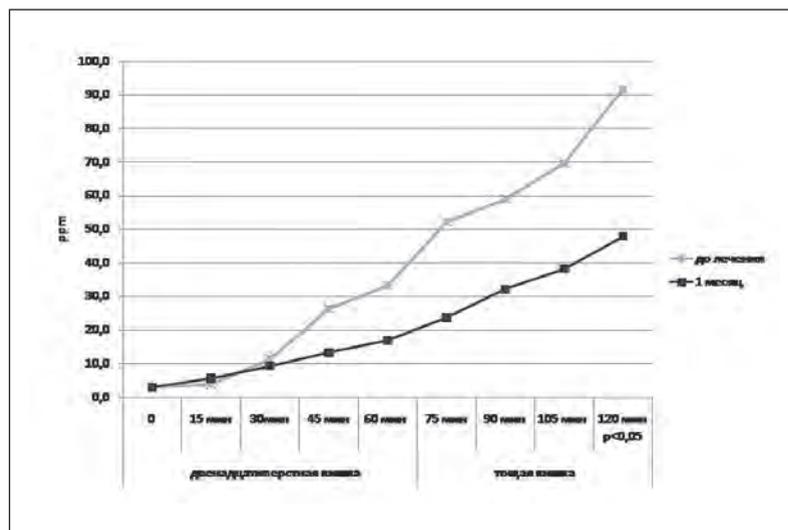


Рис. 7. Динамика показателей водородного дыхательного теста до и через 1 месяц после лечения рифаксимином в дозе 800 мг в сутки

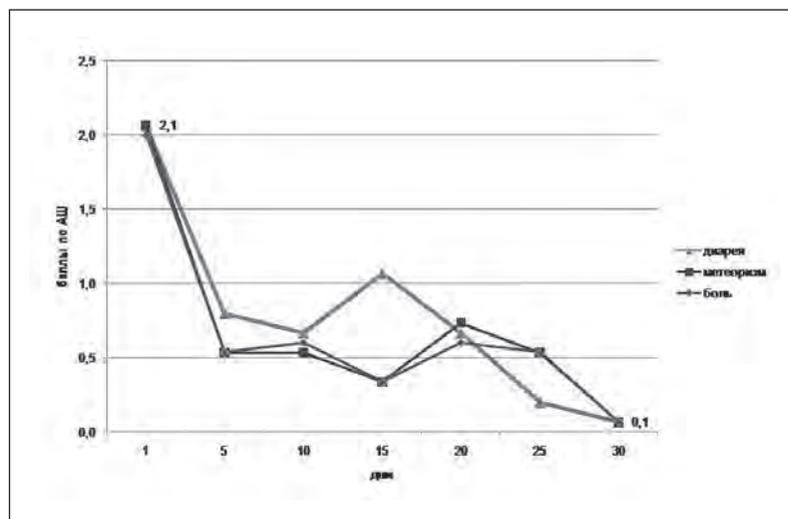


Рис. 8. Динамика клинических симптомов в течение 1 месяца после лечения рифаксимином в дозе 1200 мг в сутки

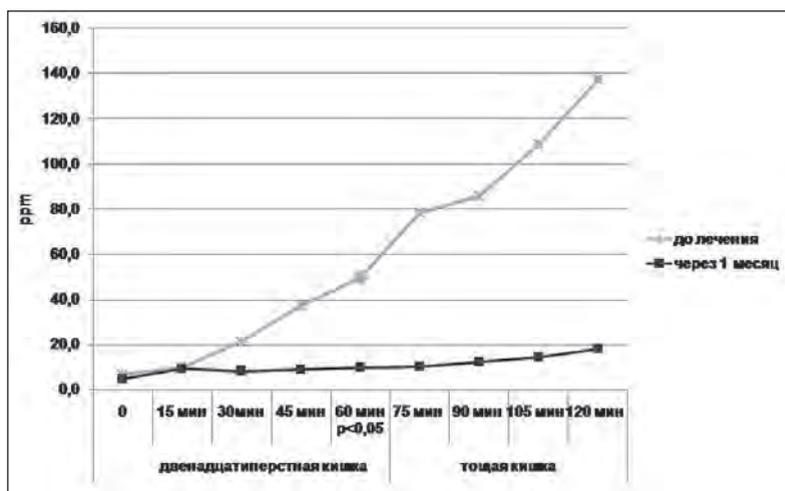


Рис. 9. Динамика показателей водородного дыхательного теста до и через 1 месяц после лечения рифаксиминем в дозе 1200 мг в сутки

отсутствовали у 85%, метеоризм — у 90%, диарея — у 95%. Однако у незначительной части больных они сохранялись: боли — у 3 из 20 (15%), метеоризм — у 2 (10%), диарея — у 1 (5%), несмотря на снижение степени их выраженности (рис. 8).

При анализе динамики показателей водородного дыхательного теста в этой группе больных выявлено, что у 18 из них (90%) показатели водородного дыхательного теста нормализовались, у 1 (5%) они снизились с 3-й степени до 1-й, у 1 (5%) — с 3-й степени до 2-й. При этом отмечено достоверное снижение показателей на 60-й и 120-й минутах исследования ($p < 0,05$) (рис. 9).

Проведенные исследования позволили сделать заключение, что рифаксимин в дозе 800 мг/сут оказывает пролонгированный эффект при СИБР у больных с ПХЭС, заключающийся в нормализации показателей водородного дыхательного теста у 30% больных и их уменьшении у 30% больных, а также купировании интенсивности клинических симптомов у большей части пациентов (от 55 до 75% в зависимости от симптома). Однако у части больных сохранялись клинические проявления СИБР и повышенные показатели водородного дыхательного теста.

При применении рифаксимины в дозе 1200 мг/сут пролонгированный эффект был более выраженным: у 90% больных показатели водородного дыхательного теста нормализовались, а у 10% они снизились. Это касалось и купирования клинических симптомов СИБР, у подавляющего большинства больных (от 85 до 95% в зависимости от симптома) на 30-й день наблюдения отсутствовала клиническая симптоматика СИБР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных постхолецистэктомическим синдромом СИБР выявляется в 76% случаев, что обосновывает необходимость проведения корригирующей терапии. По данным проведенных ранее исследований

частота обнаружения СИБР в тонкой кишке после холецистэктомии достоверно выше, чем у больных ЖКБ [17]. Это обусловлено тем, что после холецистэктомии снижаются концентрация желчных кислот и бактерицидные свойства желчи, что способствует колонизации тонкой кишки патогенной и условно патогенной микрофлорой. Отсутствие ускоренной перистальтики тонкой кишки, выявленное при исследовании ее электроmotorной активности, свидетельствует об отсутствии холагенной диареи у данных больных.

На фоне терапии рифаксиминем в дозе 800 мг/сут отмечается положительная динамика в купировании клинических симптомов и снижаются показатели водородного дыхательного теста. Однако у части больных терапия в дозе 800 мг/сут не купировала боль и диспептические симптомы и не приводила к нормализации показателей водородного теста. Так, сразу после окончания лечения болевой синдром уменьшился у 7 из 20 (35%) больных, метеоризм — у 15 (75%), диарея — у 12 (60%). Показатели водородного дыхательного теста нормализовались у 9 (45%) больных, у 4 (20%) они снизились и у 7 (35%) показатели водородного теста не изменились. Отмечалось снижение показателей после лечения по сравнению с исходными показателями на 105-й минуте исследования ($p < 0,05$), что свидетельствует об эффективной деконтаминации микрофлоры тонкой кишки.

Через месяц после терапии боли отсутствовали у 55% больных, метеоризм — у 70%, диарея — у 75%. При этом сохранялось снижение показателей водородного дыхательного теста после лечения по сравнению с исходными на 120-й минуте исследования ($p < 0,05$), что свидетельствует о пролонгированном деконтаминационном эффекте рифаксимины. Показатели водородного дыхательного теста сохранялись в нормальных пределах только у 6 больных из 20 (30%).

При применении рифаксимины в дозе 1200 мг/сут отмечался рост числа больных

с нормальными показателями водородного дыхательного теста и отсутствием клинических симптомов заболевания.

Так, сразу после окончания терапии боли уменьшились или исчезли у 12 из 20 больных (60%), метеоризм — у 18 (90%), диарея — у 15 (75%). При этом у большинства больных жалобы отсутствовали. Нормализация показателей водородного теста отмечалась у 16 (80%) больных, у всех остальных больных наблюдалось снижение показателей по сравнению с исходными уже на 60-й минуте исследования ($p < 0,05$ по сравнению с исходными и с результатами после лечения рифаксимином 800 мг/сут).

Через месяц наблюдения у подавляющего большинства больных отсутствовала клиническая симптоматика СИБР (боли исчезли у 85% больных, метеоризм — у 90%, диарея — у 95%). Показатели водородного дыхательного теста нормализовались у 18 (90%) больных. При этом достоверное снижение показателей водородного дыхательного теста отмечалось уже на 60-й минуте исследования ($p < 0,05$).

Таким образом, пролонгированный эффект при применении рифаксими́на в дозе 1200 мг/сут более выражен. Это подтверждает наличие большего числа больных с нормальными показателями водородного дыхательного теста и с отсутствием клинических симптомов СИБР, чем при лечении рифаксимином в дозе 800 мг/сут.

Полученные результаты можно объяснить тем, что рифаксимин в дозе 800 мг/сут оказывает недостаточное деконтаминирующее действие на условно патогенную микрофлору тонкой кишки у больных ПХЭС, ассоциированным с СИБР, в то время как доза рифаксими́на 1200 мг/сут сопровождается более выраженной санацией тонкой кишки. Эти результаты соответствуют и данным литературы [19; 20].

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать вывод о необходимости применения увеличенной дозы рифаксими́на при лечении СИБР в тонкой кишке у больных с удаленным желчным пузырем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lakshmi C. P., Ghoshal U. C., Kumar S. et al. Frequency and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver and extra hepatic portal venous obstruction // *Dig. Dis. Sci.* — 2009. May 8.
2. Парфенов А. И. Энтерология. — М.: МИА, 2008. — 1100 с.
3. Stotzer P. O., Kilander A. F. Comparison of the 1-gram (14) C-D-xylose breath test and the 50-gram hydrogen glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth // *Digestion.* — 2000. — Vol. 61, № 3. — P. 165–171.
4. Stotzer P. O., Brandberg A., Kilander A. F. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in clinical praxis: a comparison of the culture of small bowel aspirate, duodenal biopsies and gastric aspirate // *Hepato-gastroenterology.* — 1998. — Vol. 45, № 22. — P. 1018–1022.
5. Khoshini R., Dai S. C., Lezcano S. et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53, № 6. — P. 1443–1454.
6. Rana S. V., Bhardwaj S. B. Small intestinal bacterial overgrowth // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 43, № 9. — P. 1030–1037.
7. Gasbarrini A., Lauritano E. C., Gabrielli M. et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment // *Dig. Dis.* — 2007. — Vol. 25, № 3. — P. 237–240.
8. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н., Дубинин А. В. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения (обзор) // *Тер. арх.* — 2001. — № 2. — С. 67–72.
9. Парфёнов А. И., Ручкина И. Н., Осипов Г. А. Дисбактериоз кишечника: вопросы биологической терапии // *Трудный пациент.* — 2007. — № 5. — С. 32–34.
10. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Нарушение нормального состава кишечного биоценоза и методы его коррекции // *Рус. мед. журн.* — 2004. — Т. 6, № 2. — 84 с.
11. Яковенко Э. П., Иванов А. Н., Казарина А. В. и др. Нарушение нормального состава кишечных бактерий: клиническое значение и вопросы терапии // *Рус. мед. журн.* — 2008. — Т. 10, № 2. — С. 41–46.
12. Esposito I., de Leone A., Di Gregorio G. et al. Breath test for differential diagnosis between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel disease: an observation on non-absorbable antibiotics // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13, № 45. — P. 6016–6021.
13. Шентулин А. А., Торрес Э. А. Современные возможности применения рифаксими́на в гастроэнтерологии // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2008. — Т. 18, № 5. — С. 17–22.
14. Jiang Z.-D. et al. *In vitro* activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2000. — Vol. 44, № 8. — P. 2205–2206.
15. Gillis J. C., Brogden R. N. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria // *Drugs.* — 1995. — Vol. 49, № 3. — P. 467–484.
16. Gomi H. et al. *In vitro* antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing traveler's diarrhea in four geographic regions // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2001. — Vol. 45, № 1. — P. 212–216.
17. Мечетина Т. А., Ильченко А. А. Эффективность рифаксими́на при синдроме избыточного бактериального роста у больных после холецистэктомии // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2010. — № 4. — С. 100–105.
18. Mendoza E., Crismatt C., Matos R. et al. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in children: the use of lactulose in the breath hydrogen test as a screening test // *Biomedica.* — 2007. — Vol. 27, № 3. — P. 325–332.
19. Scarpellini E., Gabrielli M., Lauritano C. E. et al. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 25, № 7. — P. 781–786.
20. Lauritano E. C., Gabrielli M., Lupascu A. et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22, № 1. — P. 31–35.