

doi: 10.17116/terarkh201789215-19

© Коллектив авторов, 2017

Распространенность синдрома избыточного бактериального роста и ассоциированные с ним факторы у больных воспалительными заболеваниями кишечника (по данным Новосибирского регистра)

Ю.А. КУЛЫГИНА, М.Ф. ОСИПЕНКО, М.И. СКАЛИНСКАЯ, К.Д. ПАЛЬЧУНОВА

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка распространенности и факторов риска развития синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

Материалы и методы. Пациенты из регистра ВЗК Новосибирска, которым проведен водородный дыхательный тест (ВДТ) на аппарате «Gastro+».

Результаты. У 93 пациентов с ВЗК, которым проведен ВДТ, распространенность СИБР составила 48% (при язвенном колите 46,2%, при болезни Крона 51,2%). Выявлена сильная корреляция между вздутием, урчанием в животе и положительными результатами ВДТ в обеих группах больных. Во время проведения ВДТ пациенты с СИБР чаще жаловались на диарею, урчание в животе, отрыжку и чувство беспокойство.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности СИБР у пациентов с ВЗК. СИБР ассоциирован с такими клиническими симптомами, как вздутие, урчание в животе, плаксивость и раздражительность.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, воспалительные заболевания кишечника, водородный дыхательный тест.

The prevalence of bacterial overgrowth syndrome and its associated factors in patients with inflammatory bowel diseases (according to the data of the Novosibirsk registry)

Yu.A. KULYGINA, M.F. OSIPENKO, M.I. SKALINSKAYA, K.D. PALCHUNOVA

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia

Aim. To assess the prevalence of bacterial overgrowth syndrome (BOS) and its risk factors in patients with inflammatory bowel diseases (IBD).

Subjects and methods. The patients from the Novosibirsk IBD registry, who had undergone a hydrogen breath test (HBT) using a Gastro+ device, were examined.

Results. In 93 IBD patients who had undergone a HBD, the prevalence of BOS was 48% (46.2% for ulcerative colitis and 51.2% for Crohn's disease). There was a strong correlation between abdominal bloating, abdominal rumbling, and positive HBT results in both patient groups. During the HBT, the patients with BOS frequently complained of diarrhea, borborygmi, belching, and anxiety.

Conclusion. The findings suggest that BOS is highly prevalent among patients with IBD. BOS is associated with clinical symptoms, such as abdominal bloating, abdominal rumbling, tearfulness, and irritability.

Keywords: bacterial overgrowth syndrome, inflammatory bowel diseases, hydrogen breath test.

БК — болезнь Крона
ВДТ — водородный дыхательный тест
ВЗК — воспалительные заболевания кишечника
ДИ — доверительный интервал
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ОШ — отношение шансов
СИБР — синдром избыточного бактериального роста
ТК — тонкая кишка
ЯК — язвенный колит

Под синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке (ТК) понимают обсеменение проксимальных отделов ТК более 10^8 КОЕ/мл кишечного содержимого за счет условно-патогенной микрофлоры, поступающей либо из верхних отделов желудочно-кишеч-

ного тракта (ЖКТ), дыхательных путей или вследствие ретроградной транслокации микробиоты толстой кишки [1–3]. По данным литературы, СИБР у здоровых добровольцев встречается от 2,5 до 22% [4–6]. В последнее время уделяется внимание вкладу СИБР в клиническую картину органических заболеваний ЖКТ. Кроме того, при-

Сведения об авторах:

Осипенко Марина Федоровна — проф., д.м.н., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней

Скалинская Мария Игоревна — к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней

Пальчунова Ксения Дмитриевна — студента 6-го курса

Контактная информация:

Кулыгина Юлия Александровна — ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней; 630005 Новосибирск, Красный проспект 52; тел.: +7(383)271-1604; e-mail: yu_blinova@mail.ru

знается роль СИБР в патогенезе разных гастроинтестинальных симптомов, включая вздутие живота, метеоризм, диарею, абдоминальную боль, тошноту и снижение массы тела [7–10].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — группа заболеваний, которая включает болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). Этиология ВЗК остается неизвестной, хотя считается, что возникает из совокупности факторов. Эти этиологические факторы включают генетические влияния, изменения врожденного и адаптивного иммунитета, а также влияние окружающей среды, одним из важных факторов которой является микробиота. Дефекты слизистого барьера могут вызывать нарушение проницаемости кишечной стенки, что приведет к чрезмерной бактериальной транслокации через собственную пластину из просвета кишечника в лимфу и системный кровоток. Нарушение барьерной функции кишечника приводит к формированию системного воспалительного ответа с продукцией цитокинов и других провоспалительных медиаторов, нарушению регуляции иммунного ответа с развитием в дальнейшем системного хронического иммуновоспалительного процесса. Вследствие изменения слизистых оболочек, сопутствующих моторных нарушений и последствий воздействия принимаемых препаратов при ВЗК могут возникать благоприятные условия для формирования СИБР [8–11]. По различным данным, распространенность данного синдрома составляет от 18 до 30% при БК и 14–17,8% при ЯК [8, 12]. В ряде случаев такие проявления СИБР, как диарея, вздутие, абдоминальные боли, могут быть объяснены ухудшением течения ВЗК и потребовать усиления иммуносупрессивной и иной терапии.

Учитывая высокую распространенность СИБР как в популяции, так и у пациентов с ВЗК, необходимо своевременно его диагностировать, чтобы избежать неоправданного усиления базисной терапии, в частности назначения системных глюкокортикостероидов или увеличения их дозы.

Цель исследования: для оптимизации подходов к лечению изучить распространенность, факторы риска развития СИБР у пациентов с ВЗК.

Материалы и методы

Фрагмент одномоментного сплошного исследования с участием пациентов из регистра ВЗК Новосибирска с помощью водородного дыхательного теста (ВДТ) на аппарате «Gastro+». При проведении теста после измерения базального уровня водорода в выдыхаемом воздухе обследуемым давали выпить лактулозу в дозе 15 мл (10 г), растворенную в 200 мл воды. Концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе измеряли натошак, через 15, 30, 60, 90 и 120 мин. Положительными результатами ВДТ считали уровень более 20 ppm при наличии двойного пика уровней водорода, первый в пределах 90 мин или устойчивый рост более чем на 12 ppm по сравнению с исходным уровнем водорода, что свидетельствует о наличии СИБР. Во время проведения ВДТ пациенты заполняли анкету по симптомам, которые чаще всего встречаются во время проведения теста.

Критерии включения: установленный более 3 мес диагноз ЯК или БК в возрасте от 18 до 75 лет.

Критерии исключения: аллергия или непереносимость лактулозы, прием антибактериальных препаратов, пробиотиков, препаратов висмута в течение 4 нед до исследования, прокинетики в течение 3 периодов полувыведения, длительный прием ингибиторов протонного насоса, эндоскопическое или рентгеноло-

гическое обследование ЖКТ в течение 4 нед до исследования, очищение кишечника в течение 4 нед до исследования, хронические заболевания при которых может встречаться СИБР (панкреатит, цирроз печени, целиакия, сахарный диабет и др.), наличие илеостомы, тяжелые сопутствующие соматические заболевания.

В исследование включили 93 пациентов с диагнозом ВЗК соответствующие критериям включения, из них с БК 41 (44,1%) пациент и с ЯК 52 (55,9%), из них 44 (47,3%) мужчины, 49 (52,7%) женщины.

Статистическую обработку данных проводили с применением программного обеспечения IBM SPSS Statistics 23. Создавали базы данных, выполняли автоматизированную проверку качества подготовки информации и статистический анализ.

Результаты и обсуждение

В исследование вошли пациенты от 18 до 75 лет, средний возраст $42,6 \pm 13,98$ года. В группу с БК включены 20 (48,8%) женщин и 21 (51,2%) мужчина, средний возраст $41,7 \pm 14,7$ года, с ЯК — 29 (55,8%) женщин и 23 (44,2%) мужчин, средний возраст $43,3 \pm 13,4$ года.

Распространенность СИБР по результатам ВДТ у пациентов с ВЗК согласно данным регистра составляет 48,4% (у 45 больных), из них 18 (40%) мужчин, 27 (60%) женщин, что больше, чем по данным литературы. При этом выявлено, что распространенность СИБР среди пациентов с ВЗК выше в группе пациентов с БК — 21 (51,2%) из 41, из них 10 (47,6%) мужчин и 11 (52,3%) женщин), чем в группе с ЯК — 24 (46,2%) из 52, из них 8 (33,4%) мужчин и 16 (66,6%) женщин. По данным нескольких опубликованных исследований, частота развития СИБР при БК в среднем составляет около 25% [13–15]. Данным по распространенности СИБР у пациентов с ЯК немного, по данным M. Andrei и соавт. [12] частота составляет 14–17,8%.

Существуют и другие методы диагностики СИБР. Одним из них является посев на питательную среду микрофлоры при аспирации содержимого ТК [16]. К недостаткам метода относится его инвазивность, высокий риск внешней контаминации образцов, зависимость результата от места забора материала. Кроме того, высока вероятность выделения не всех видов микроорганизмов и определения ответственности конкретного микроорганизма в развитии симптомов [17]. Альтернативным методом, наиболее часто применяемым в практике и научных исследованиях, является дыхательный тест [18–20]. В отличие от метода исследования аспириата ТК дыхательные тесты более просты, безопасны, неинвазивны, что делает их более доступными. С помощью дыхательных тестов возможно диагностирование СИБР как в проксимальных, так и в дистальных отделах ТК, поскольку методика основана на измерениях концентрации газов в выдыхаемом воздухе [20].

Мы провели анализ взаимосвязи результатов ВДТ с антропометрическими и возрастными данными пациентов (табл. 1). Группы пациентов с положительным и отрицательным ВДТ не различались по возрасту или результату. Средняя масса тела пациентов с положительным результатом ВДТ была меньше, чем с отрицательным: для ЯК — $69,23 \pm 15,97$ кг против $73,57 \pm 19,27$ кг (отношение шансов — ОШ 1,12 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,60 до 6,33; $p=0,018$), для БК — $66,33 \pm 11,53$ кг против $69,10 \pm 21,89$ кг (ОШ 1,14 при 95% ДИ от 0,79 до 7,45; $p=0,014$). Индекс массы тела также оказался низким особенно у больных ЯК с положительным ВДТ: $24,18$ кг/м²

Таблица 1. Антропометрические и возрастные данные пациентов с ВЗК и результаты ВАТ

Показатель	ВЗК (n=93)		p	ЯК (n=52)		p	БК (n=41)		p
	ВДТ +	ВДТ -		ВДТ +	ВДТ -		ВДТ +	ВДТ -	
	n=45	n=48		n=24	n=28		n=21	n=20	
Возраст, годы	42,4±13,09	42,7±14,89	0,713	43,04±13,24	43,46±13,79	0,632	41,85±13,21	41,6±16,62	0,846
Масса тела, кг	67,88±14,00	71,71±20,30	0,012	69,23±15,97	73,57±19,27	0,018	66,33±11,53	69,10±21,89	0,014
Рост, см	168,93±10,27	168,95±11,43	0,535	168,87±11,00	168,17±12,52	0,468	169,00±9,64	170,05±9,93	0,235
ИМТ, кг/м ²	24,48±6,40	21,18±6,90	0,098	24,18±4,65	26,25±7,75	0,012	24,81±8,05	23,67±5,72	0,111
Длительность заболевания, годы	7,20±2,41	8,31±2,53	0,873	6,12±1,86	6,39±1,82	0,791	8,42±2,96	11,00±3,36	0,663

Таблица 2. Частота клинических симптомов у больных ВЗК в зависимости от результатов ВАТ, %

Показатель	Вс (n=93)		ЯК (n=52)		p	r	БК (n=41)		p	r
	ВДТ +	ВДТ -	ВДТ +	ВДТ -			ВДТ +	ВДТ -		
	n=45	n=48	n=24	n=28			n=21	n=20		
Абдоминальная боль	25	26	12	12	0,606	0,071	13	14	0,585	-0,085
Дискомфорт	28	25	14	12	0,266	0,154	14	13	0,910	0,018
Вздутие	40	14	23	8	<0,001	0,683	17	6	0,001	0,513
Урчание в животе	35	10	21	8	<0,001	0,591	14	2	<0,001	0,581
Слабость	26	26	11	14	0,764	-0,042	15	12	0,440	0,120
Снижение массы тела	16	16	8	9	0,927	0,013	8	7	0,837	0,032
Плаксивость	6	1	2	1	0,463	0,102	4	0	0,040	0,321
Раздражительность	10	4	5	4	0,534	0,086	5	0	0,020	0,364
Нарушение сна	3	3	1	3	0,377	-0,122	2	0	0,157	0,221
Тошнота	9	7	5	4	0,534	0,086	4	3	0,731	0,054

против 26,25 кг/м² (ОШ 1,1 при 95% ДИ от 0,50 до 4,17; $p=0,012$).

Выявлена сильная корреляция между вздутием и положительными результатами ВДТ в обеих группах больных: для ЯК — у 23 (95,8%) пациентов против 8 (28,6%) (ОШ 57,50 при 95% ДИ от 6,60 до 500,33; $p<0,001$; $r=0,683$); для БК — у 17 (81%) пациентов против 6 (30%) (ОШ 9,91 при 95% ДИ от 2,32 до 42,25; $p=0,001$; $r=0,513$). Кроме того, чаще встречалось урчание в животе при выявленном СИБР у пациентов с ВЗК: для ЯК у 21 (87,5%) пациента против 8 (28,6%) (ОШ 18,0 при 95% ДИ от 3,2 до 100,5; $p<0,001$; $r=0,591$), для группы с БК у 14 (66,7%) пациентов против 2 (10%) (ОШ 17,5 при 95% ДИ от 4,0 до 75,5; $p<0,001$; $r=0,581$). У пациентов с БК с положительным СИБР чаще встречались такие симптомы, как плаксивость у 4 (19%) (ОШ 2,45 при 95% ДИ от 0,20 до 28,89; $p=0,04$; $r=0,321$) и раздражительность у 5 (23,8%) (ОШ 1,58 при 95% ДИ от 0,37 до 6,70; $p=0,02$; $r=0,364$). Статистически значимых различий среди пациентов с положительным и отрицательным результатом ВДТ для симптомов абдоминальная боль, дискомфорт, слабость, снижение массы тела, тошнота и нарушение сна не выявлено (табл. 2).

Зависимость частоты стула от результатов ВДТ не выявлена для обеих групп пациентов. Наиболее распространенная частота стула — от 3 до 6 раз в сутки — отмечена у пациентов с ЯК в 41,7% (у 10) случаев и частота стула от 6 до 10 раз в сутки — у пациентов с БК в 42,9% (у 9). Диарея — симптом, который служит общим клиническим проявлением у пациентов с ВЗК. Однако в ряде случаев увеличение частоты дефекации у пациентов с ВЗК связано с на-

личием СИБР. По результатам исследований J. Klaus и U. Spaniol (2009) СИБР может имитировать обострение БК, включая увеличение частоты дефекаций и потерю массы тела [21].

Не обнаружено связи между положительным результатом ВДТ и терапией по поводу основного заболевания, что подтверждается данными литературы. Сравнительно недавно опубликованы результаты исследования, в котором частота СИБР у больных БК составила около 16,8%. Из 107 пациентов 58% находились на базисной терапии иммунодепрессантами, 19,6% — на биологической терапии (анти-ФНО инфликсимаб и адалимумаб). Однако ассоциации между приемом препаратов данных групп и обнаружением СИБР не выявлено [22]. В опубликованном исследовании в 2009 г. у 150 пациентов с БК не выявлено ассоциации между наличием СИБР и лечением препаратами 5-аминосалициловой кислоты, местными или системными глюкокортикостероидами или иммунодепрессантами [12, 21].

Статистически значимых отличий результатов ВДТ от наличия стероидозависимости не выявлено (для ЯК у 2 пациентов с СИБР против 1 пациента без СИБР $p=0,463$; для БК у 2 пациентов с СИБР против 1 пациента без СИБР $p=0,578$). Не выявлено также отличий результатов ВДТ от наличия стероидорезистентности (для ЯК у 1 пациента с СИБР против 1 пациента без СИБР $p=0,911$; для БК у 2 пациентов с СИБР против 1 пациента без СИБР $p=0,578$).

Не выявлено существенных различий между пациентами с СИБР и без в группе с БК в зависимости от локализации воспаления, однако отмечалась тенденция к более высокой распространенности СИБР у пациентов с БК с

Таблица 3. Частота симптомов при проведении ВДТ в зависимости от его результата, %

Показатель	Хронические ВЗК (n=93)		p	r
	ВДТ +	ВДТ -		
	n=45	n=48		
Урчание в животе	30	17	0,003	0,570
Вздутие	11	5	0,073	0,471
Диарея	5	0	0,018	0,246
Тошнота	8	7	0,676	0,043
Абдоминальные боли	0	1	0,330	-0,162
Изжога	7	6	0,673	0,044
Отрыжка	24	14	0,018	0,246
Усталость	1	1	0,963	0,033
Головокружение	4	5	0,803	-0,26
Головная боль	10	13	0,587	-0,056
Ощущение холода или тепла	9	5	0,197	0,134
Парестезия	9	5	0,197	0,134
Зуд	2	1	0,520	0,067
Чувство беспокойства	3	0	0,054	0,267

локализацией воспаления в ТК: у 7 (33,4%) против 4 (20%) пациентов ($p=0,335$; $r=0,149$).

Проанализирована связь СИБР у пациентов ВЗК в зависимости от тяжести атаки. Так, у пациентов с ЯК чаще СИБР встречается в случае среднетяжелой атаки: 12 (50%) пациентов с СИБР против 4 (14,3%) без СИБР (ОШ 6,6 при 95% ДИ от 1,59 до 22,61; $p=0,005$; $r=0,360$). У пациентов с БК чаще встречается СИБР с тяжелой атакой: 5 (23,8%) пациентов с СИБР против 1 (5%) без СИБР (ОШ 5,93 при 95% ДИ от 0,62 до 56,20; $p=0,089$; $r=0,257$), однако эта связь является слабой.

В исследовании вошли 7 пациентов со свищевой формой БК и у всех выявлено наличие СИБР (ОШ 14,25 при 95% ДИ от 1,59 до 127,16; $p=0,005$; $r=0,405$). У пациентов

со стенозирующей формой БК статистически значимо чаще встречался СИБР: у 9 (42,9%) с СИБР против 1 (5%) без СИБР (ОШ 1,5 при 95% ДИ от 1,10 до 2,03; $p=0,005$; $r=0,403$).

При анализе системных проявлений ВЗК и наличием СИБР не выявлено существенных связей.

Во время проведения ВДТ пациенты с СИБР чаще жаловались на диарею, урчание в животе, отрыжку и беспокойство. Выявлена сильная корреляция положительного результата ВДТ у пациентов с ВЗК и урчанием в животе в момент проведения теста (ОШ 3,64 при 95% ДИ от 1,54 до 8,59; $p=0,003$; $r=0,570$), данные о взаимосвязи результатов ВДТ и симптомов во время проведения ВДТ представлены в табл. 3.

Пик подъема концентрации водорода в выдыхаемом воздухе в момент проведения теста у пациентов с СИБР приходился в большинстве случаев на 15-ю минуту (для ЯК у 13 пациентов из 24, для БК у 7 пациентов из 21), а также на 60-ю минуту (для ЯК у 10 пациентов из 24, для БК у 8 пациентов из 21).

Заключение

Таким образом полученные нами результаты свидетельствуют о высокой распространенности СИБР у пациентов с ВЗК согласно данным регистра — 48,4%. СИБР ассоциирован с такими клиническими симптомами, как вздутие, урчание в животе, плаксивость и раздражительность. Не выявлено связи СИБР и получаемой базисной терапии, наличием системных проявлений, а также наличием стероидозависимости и стероидорезистентности. Во время проведения теста чаще встречаются такие симптомы, как диарея, урчание в животе, отрыжка и беспокойство. Учитывая, что при СИБР и атаке ВЗК имеются схожие клинические проявления, необходимо своевременно диагностировать СИБР у данной группы пациентов. Это приведет к адекватной коррекции нарушений кишечной микробиоты, что исключит неоправданное усиление базисной терапии.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Bouhnik Y, Alain S, Attar A, Flourié B, Raskine L, Sanson-Lé Pors MJ et al. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(5):1327-1331. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01016
- Осипенко М.Ф., Скалинская М.И., Кулыгина Ю.А., Холин С.И., Краснер Я.А. Что мы знаем о синдроме избыточного бактериального роста. *Медицинский Совет.* 2016;(9):70-74. doi:10.21518/2079-701X-2016-9-70-74
- Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А., Калосв Ю.К. Дисбактериоз кишечника: вопросы биологической терапии. *Трудный пациент.* 2007;5:32-34.
- Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, Lauritano EC, Pantanella A, Fundarò C et al Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study. *J Pediatr.* 2009;155:416-420. doi: org/10.1016/j.jpeds.2009.03.033
- Sabaté JM, Jouët P, Harnois F, Mechler C, Msika S, Grossin M, Coffin B High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis. *Obes Surg.* 2008;18:371-377. doi: 10.1007/s11695-007-9398-2
- Vanderhoof JA, Young RJ. Etiology and pathogenesis of bacterial overgrowth. Clinical manifestations and diagnosis of bacterial overgrowth. Treatment of bacterial overgrowth. UpToDate online, vol 18.1; Wellesley, 2010. Available from: <http://www.uptodate.com>. doi: 10.1007/978-1-60761-183-7_11

7. Scarpellini E, Gabrielli M, Za T, Lauritano EC, Santoliquido A, Rossi E, Ojetti V, Cammarota G De Stefano V, Gasbarrini A. The interaction between small intestinal bacterial overgrowth and warfarin treatment. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2364-2365. doi:10.1038/ajg.2009.288
8. Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: Friend of foe? *World J Gastroenterol.* 2011;17(5): 557-566. doi: org/10.3748/wjg.v17.i5.557
9. Michielan A, D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:628157. doi:org/10.1155/2015/628157
10. Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange E Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(5): 1165-1179. doi: 10.3748/WJG.v20.i5.1165
11. Lee S. Intestinal Permeability Regulation by Tight Junction: Implication on Inflammatory Bowel Diseases. *Intest Res.* 2015; 13(1):11-18. doi:org/10.5217/ir.2015.13.1.11
12. Andrei M, Gologan S, Stoicescu A, Ionescu M, Nicolaie T, Diclescu M Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome Prevalence in Romanian Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Current Health Sciences Journal.* 2016;42(2);151-156. doi:org/10.1093/ecco-jcc/jjv215
13. Rubio-Tapia A, Barton SH, Rosenblatt JE, Murray JA. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:157-161. doi:org/10.1097/mcg.0b013e/3191557e67
14. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:1273-1281. doi: 10.1111/j.1365-036.2009.03994
15. Runyon BA. Pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. UpToDate on line, 18.1. Wellesley. 2010;1517-1541. doi:org/10.1016/b978-1-4160-6189-2.00091-3
16. Ebert EC. The thyroid and the gut. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:402-406. doi:org/10.1097/mcg.0b013e3181d6bc3e
17. Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, Lauritano EC, Pantanella A, Fundarò C et al Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study. *J Pediatr.* 2009;155:416-420. doi:org/10.1016/j.jpeds.2009.03.033
18. Swidsinski A, Loening-Baucke V Spatial organization of intestinal microbiota in health and disease. UpToDate on line, 18.1. Wellesley, 2010;214-254. doi:org/10.1002/9781118409855.ch9
19. Фадеева Н.А., Ручкина И.Н., Парфенов А.И., Щербakov П.Л.. Избыточный рост микрофлоры тонкой кишки как причина лактазной недостаточности. *Тер. архив.* 2015;87(2): 20-23. doi:10.17116/terarkh201587220-23
20. Парфенов А.И. *Энтерология: Руководство для врачей.* 2-е изд. М.: МИА, 2009:108-110.
21. Klaus J, Spaniol U, Adler G, Mason RA, Reinshagen M, Tirpitz C. Small intestinal bacterial overgrowth mimicking acute flare as a pitfall in patients with Crohn's Disease. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:61. doi:org/10.1186/1471-230x-9-61
22. Sánchez-Montes C, Ortiz V, Bastida G, Rodríguez E, Yago M, Beltrán B et al. Small intestinal bacterial overgrowth in inactive Crohn's disease: influence of thiopurine and biological treatment. *World J Gastroenterol.* 2014;20(38):13999-4003. doi:org/10.3748/wjg.v20.i38.13999

Поступила 12.10.2016