



## Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке утяжеляет клиническую картину воспалительных заболеваний кишечника

Кулыгина Ю. А., Осипенко М. Ф.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Россия)

**Для цитирования:** Кулыгина Ю. А., Осипенко М. Ф. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке утяжеляет клиническую картину воспалительных заболеваний кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;212(4): 49–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-49-54

✉ Для переписки:

Кулыгина

Юлия

Александровна

yu\_blinova@mail.ru

Кулыгина Юлия Александровна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Осипенко Марина Федоровна, д.м.н., профессор; заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней

### Резюме

**Цель исследования:** изучить частоту синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и факторы, ассоциированные с ним у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

**Материалы и методы:** 152 больным ВЗК (болезнь Крона и язвенный колит) был проведен водородный дыхательный тест (ВДТ) для верификации СИБР на аппарате «Gastro+» с использованием лактулозы. У всех больных оценивалась характеристика течения ВЗК, включающая 60 параметров: время постановки диагноза ВЗК, имеющиеся симптомы, оцениваемые по визуально аналоговой шкале (ВАШ), внекишечные проявления, текущее и предыдущее лечение, тяжесть атаки, протяженность поражения при ЯК, фенотипический вариант при БК, уровень эндоскопической активности, наличие или отсутствие хирургических вмешательств, показатели лабораторных и инструментальных методов обследования и др.

**Результаты.** Частота положительного водородного дыхательного теста составила 48%, у больных БК — 50.7% (n=36), у больных ЯК — 45.7% (n=37) (p=0.626). Наличие СИБР в целом у больных ВЗК было ассоциировано с уровнем клинической и эндоскопической активности и формой заболевания, тяжестью атаки; а также у больных ЯК — протяженностью поражения толстой кишки, у больных БК — наличием пенетрирующего и стенозирующего фенотипов. Больные ВЗК с наличием СИБР жалуются на большее число дефекаций, более низкий индекс массы тела, наличие снижения массы тела в течение 1 месяца до обследования и более частые жалобы на вздутие, флатуленцию, плаксивость и слабость.

EDN: MVXDTD



Таким образом, водородный дыхательный тест может использоваться для дифференциальной диагностики обострения ВЗК от клинических проявлений, вызванных СИБР.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, водородный дыхательный тест

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-49-54>

# Excessive bacterial growth syndrome in small intestine burdens the clinical picture of inflammatory bowel diseases

Yu. A. Kulygin, M. F. Osipenko

Novosibirsk State Medical University, (52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia)

**For citation:** Kulygin Yu. A., Osipenko M. F. Excessive bacterial growth syndrome in small intestine burdens the clinical picture of inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;212(4): 49–54. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-49-54

✉ *Corresponding author:*

**Yulya A. Kulygina**  
yu\_blinova@mail.ru

**Yulya A. Kulygina**, assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of General Medicine;  
ORCID: 0000–0002–4202–9130

**Marina F. Osipenko**, head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of General Medicine;  
ORCID: 0000–0002–9696–1302

## Summary

**Research objective:** to study the frequency of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and factors associated with it in patients with inflammatory bowel diseases (IBD).

**Materials and methods of the study:** 152 patients with IBD (Crohn's disease and ulcerative colitis) a hydrogen breathing test (HBT) with lactulose, performed by the "Gastro+" monitor using lactulose. In all patients, the characteristics of the course of IBD were evaluated, including 60 parameters: the time of diagnosis of IBD, the existing symptoms assessed by a visually analog scale (VAS), extra-intestinal manifestations, current and previous treatment, severity of attack, extent of the lesion in UC, phenotypic variant in CD, the level of endoscopic activity, the presence or absence of surgical interventions, indicators of laboratory and instrumental methods of examination, etc.

**Results.** The frequency of positive hydrogen breath test was 48%, in patients with CD — 50.7% (n=36), in patients with UC — 45.7% (n=37) (p= 0.626). The presence of SIBO in general in IBD patients was associated with the level of clinical and endoscopic activity and the form of the disease, the severity of the attack; as well as in UC patients — the extent of the colon lesion, in CD patients — the presence of penitening and stenosing phenotypes. Patients with IBD with the presence of SIBR complain of a greater number of defecations, a lower body mass index, the presence of a decrease in body weight within 1 month before the examination and more frequent complaints of bloating, flatulence, tearfulness and weakness.

Thus, a hydrogen breath test can be used for differential diagnosis of exacerbation of IBD from clinical manifestations caused by SIBO.

**Keywords:** inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn disease, small intestinal bacterial overgrowth, hydrogen respiratory test

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

## Введение

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) является патологическим состоянием, связанным либо с бактериальной перенаселенностью тонкой кишки, либо с изменениями в типе и соотношении микроорганизмов, составляющих совокупность тонкокишечного микробиома [1–5]. Он определяется наличием не менее  $10^5$  КОЕ (колониеобразующих единиц) / мл аспирата из тощей кишки [4–6]. Наиболее широко используется в реальной клинической практике и большей части исследований – дыхательные тесты, среди которых лидирует водородный с использованием в качестве субстрата глюкозы или лактулозы [1, 5, 7–11].

Клинические проявления СИБР могут варьировать от отсутствия симптомов до тяжелых последствий мальабсорбции и включать диарею, метеоризм, боли в животе, дефицит витаминов, включая  $V_{12}$ , железодефицитную анемию, гипоальбуминемию, потерю массы тела [1, 4, 5, 9, 12–16].

Накоплено достаточно данных в отечественной и зарубежной литературе о том, что на возникновение различных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), влияет состав кишечного микробиома [10–11, 17–19]. Одним из сопутствующих ВЗК состояний может быть СИБР вследствие послеоперационных отсутствий

илеоцекального клапана, наличия стриктур и свищей или дилатаций, нарушения моторики кишечника. Согласно различным сообщениям, частота возникновения СИБР у больных ВЗК варьирует в широком диапазоне от 4 до 88% и в среднем составляет 18–30% при болезни Крона [1, 8, 15, 19, 21] и 14–18% при язвенном колите [10, 19, 21, 22, 23], когда в качестве метода диагностики используется водородный дыхательный тест (ВДТ). Учитывая большие различия в частоте данного синдрома,

опубликованные в разных исследованиях, получены разные ассоциации между его наличием и различными клиническими и анамнестическими данными, сформулирована цель данного исследования. Она заключается в выявление распространенности СИБР у больных ВЗК с использованием ВДТ с лактулозой в качестве метода диагностики и выявление факторов клинических, анамнестических, лабораторных, ассоциированных с его наличием у больных болезнью Крона и язвенным колитом.

## Материалы и методы исследования

Всем больным был проведен ВДТ для верификации СИБР на аппарате “Gastro+” с использованием лактулозы. Североамериканский консенсус определяет рост  $H_2 \geq 20$  частей на миллион (ppm) от исходного уровня в течение 90 мин после приема субстрата как положительный для  $H_2$  дыхательный тест [9]. Обязательными условиями проведения ВДТ было отсутствие лечения антибиотиками или проведение колоноскопии по крайней мере за 1 месяц до исследования, диета, исключающая за 24 часа молоко и молочные продукты, газированные напитки, фруктовые соки, избыток пищевых волокон, слабительные, исключение голодания и воздержания от курения по крайней мере за 12 часов до теста. Перед проведением ВДТ пациентов просили чистить зубы и воздерживаться от физических упражнений и употребления жевательной резинки до и во время процедуры.

Получена полная характеристика течения ВЗК у больного, включающая 60 параметров: время постановки диагноза ВЗК, имеющиеся симптомы, оцениваемые по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), внекишечные проявления, текущее и предыдущее лечение, тяжесть атаки, протяженность поражения при ЯК, фенотипический вариант при БК, уровень эндоскопической активности, наличие

или отсутствие хирургических вмешательств, показатели лабораторных и инструментальных методов обследования и др.

Все статистические расчёты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879 – © 2009–2016 RStudio, Inc., USA). Deskриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] для числовых данных, процент для категориальных данных с вычислением границ доверительных интервалов (ДИ) по формуле Вильсона. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборок использовались непарный U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Парные ассоциации исследовались путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена. Многофакторной логистической регрессией выявлялись значимые предикторы СИБР. Оптимальные модели многофакторных регрессий строились методами прямого и обратного шага. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p = 0.05$ , т.е. различие считалось статистически значимым, если  $p < 0.05$ .

## Результаты и их обсуждение

СИБР был диагностирован у 73 больных ВЗК, что составило 48%. Частота СИБР у больных БК составила 50.7% ( $n=36$ ), у больных ЯК – 45.7% случаев ( $n=37$ ), разница статистически незначимая ( $p = 0.626$ ). Зависимости частоты встречаемости СИБР от пола, возраста и роста как для больных БК, так и с ЯК выявлено не было. Результаты сопоставимы с данными литературы [18, 20, 22, 23].

У больных ВЗК с наличием СИБР чаще, чем у больных ВЗК без СИБР встречались такие гастроинтестинальные и общие симптомы как вздутие, флатуленция, слабость и плаксивость (таблица 1). Данные симптомы могут маскировать симптомы атаки ВЗК (учащение диареи, вздутие, флатуленция, слабость, нарастание абдоминальной боли и абдоминального дискомфорта).

Максимальная ассоциация была обнаружена между симптомами вздутия и флатуленции и наличием СИБР. Наличие вздутия у больных ВЗК повышало риск СИБР в 30.84 раз (95%CI 12.45–89.38,  $p < 0.001$ ). Более значимая ассоциация выявлена

у больных ЯК она составила 122.4 (95%CI 22.2–2312.87,  $p < 0.001$ ), у больных БК – 13.53 (95%CI 4.43–48.68,  $p < 0.001$ ). Наличие флатуленции у больных ВЗК ассоциировано с наличием СИБР (OR 31.42, 95%CI 13.48–80.33,  $p < 0.001$ ). Увеличение выраженности и вздутия и флатуленции на 1 степень повышает риск в 22.26 раз (95%CI 1.16–409.17,  $p = 0.003$ ) и в 9.7 раз (95%CI 1.85–180.3,  $p = 0.032$ ), соответственно. Флатуленция и вздутие являются наиболее чувствительными симптомами СИБР. Что следует из большинства исследований [15, 17, 22, 24–27].

В ходе нашего исследования было выявлено, что наличие абдоминальной боли выраженности «слабая» (ВАШ 1–4 балла) у больных ВЗК снижает риск СИБР в 0.27 раза (95%CI 0.1–0.67,  $p = 0.006$ ). А уменьшение частоты абдоминальной боли на 1 степень ассоциировано с понижением шансов СИБР в 0.67 раз (95%CI 0.47–0.94,  $p = 0.022$ ). Схожие ассоциации у больных ВЗК были выявлены между СИБР и абдоминальным дискомфортом.

**Таблица.**  
Частота гастроинтестинальных и общих симптомов у больных ВЗК в зависимости от наличия или отсутствия СИБР (%).

Характеристика больных	ВЗК, N = 152		точный двусторонний критерий Фишера, р-уровень
	ВЗК с СИБР N=73	ВЗК без СИБР N=79	
Диарея	84%	71%	0.083
Абдоминальная боль	62%	56%	0.511
Абдоминальный дискомфорт	67%	56%	0.183
Слабость	70%	49%	0.013
Вздутие	92%	27%	< 0.001
Флатуленция	84%	14%	< 0.001
Тошнота	25%	13%	0.063
Нарушение сна	10%	8%	0.755
Раздражительность	23%	11%	0.056
Плаксивость	14%	1%	0.004

Увеличение выраженности абдоминального дискомфорта на 1 степень увеличивает риск СИБР в 4.47 раз (95%CI 1.62–16.14,  $p = 0.009$ ). При этом наличие абдоминального дискомфорта у больных ВЗК (при ВАШ 1–4 балла) снижает риск СИБР в 0.21 раза (95%CI 0.05–0.63,  $p = 0.009$ ). Усиление абдоминального дискомфорта, болей, диареи, нарастание слабости у больных ВЗК настораживает в отношении обострения основного заболевания [25–28]. Однако эти же симптомы ассоциированы и с наличием СИБР. Так наличие слабости увеличивает риск СИБР в 2.38 раз (95%CI 1.23–4.68,  $p = 0.011$ ), плаксивости в 12.38 (95%CI 2.28–230.27,  $p = 0.018$ ). Увеличение частоты диареи в сутки на 1 дефекацию повышает шанс СИБР в 1.16 раз (95%CI 1.05–1.28,  $p = 0.003$ ), а для больных ЯК шанс СИБР еще выше (OR 1.39, 95%CI 1.16–1.72,  $p < 0.001$ ). Косвенным подтверждением учащению диареи при СИБР у пациентов с БК является ассоциация применения противодиарейного препарата лоперамида с наличием СИБР (OR 1.52, 95%CI 1.0–3.67,  $p = 0.011$ ).

Наличие СИБР у больных ВЗК ассоциировано с наличием снижения массы тела (в течение месяца до проведения ВДТ) (OR 24.58, 95%CI 10.78–61.29,  $p < 0.001$ ), при этом снижение массы тела на 1 кг увеличивает шанс СИБР в 2.23 раза (95%CI 1.73–3.03,  $p < 0.001$ ). У больных ВЗК снижение массы тела также нередко отражает обострение воспалительного процесса.

В ходе исследования была выявлена ассоциация СИБР у больных ВЗК с некоторыми лабораторными показателями, отражающими активность воспаления. Наличие СИБР у больных ВЗК было ассоциировано с лейкоцитозом (OR 4.17, 95%CI 1.78–10.64,  $p = 0.002$ ). При этом эта ассоциация была сильнее у больных с ЯК (OR 5.42, 95%CI 1.7–21.0,  $p = 0.007$ ), чем у больных с БК (OR 3.1, 95%CI 0.92–12.41,  $p = 0.082$ ). СИБР у больных ВЗК был ассоциирован с наличием ускоренной СОЭ (OR 2.56, 95%CI 1.28–5.25,  $p = 0.009$ ), а также с повышением СРБ (OR 3.05, 95%CI 1.21–8.45,  $p = 0.023$ ). Последняя ассоциация у больных БК является более значимой (OR 3.95, 95%CI 0.92–12.41,  $p = 0.082$ ).

У больных ЯК была выявлена более сильная связь с наличием анемии (OR 6.63, 95%CI 2.26–22.63,  $p < 0.001$ ) (в целом при ВЗК OR 5.04, 95%CI 2.46–10.82,  $p < 0.001$ ) и наличием лейкопении (OR 10.41, 95%CI 3.06–48.48,  $p < 0.001$ ) (в целом при ВЗК OR 7.57, 95%CI 3.42–18.3,  $p < 0.001$ ).

Было выявлено, что увеличение значения ИМТ у больных ВЗК на 1 кг/м<sup>2</sup> уменьшает шансы наличия СИБР (OR 0.89, 95%CI 0.83–0.95,  $p = 0.001$ ).

С увеличением степени клинической активности ВЗК увеличиваются шансы СИБР, так с увеличением тяжести атаки на 1 степень увеличивает шанс СИБР в 3.31 раз (95%CI 2.07–5.56,  $p < 0.001$ ). Среднетяжелая атака заболевания у больных ВЗК ассоциирована с наличием СИБР (OR 6.59, 95%CI 3.27–13.84,  $p < 0.001$ ). Наличие атаки легкой степени и ремиссии уменьшает шанс СИБР в 0.26 раза (95%CI 0.13–0.5,  $p < 0.001$ ) и 0.25 раза (95%CI 0.09–0.62,  $p = 0.005$ ), соответственно. Было выявлено, что непрерывное течение болезни у больных ВЗК повышает шансы СИБР в 3.69 раз (95%CI 1.43–10.979,  $p = 0.01$ ), редко-рецидивирующая форма заболевания у больных ВЗК уменьшает шансы СИБР в 0.45 раз (95%CI 0.23–0.86,  $p = 0.016$ ).

В зависимости от эндоскопической активности у больных ВЗК были выявлены следующие ассоциации. Максимальная эндоскопическая активность у больных ВЗК увеличивает риск СИБР в 6.0 раз (95%CI 1.51–40.02,  $p = 0.24$ ). Минимальная эндоскопическая активность у больных ВЗК уменьшает шансы СИБР в 0.35 раз (95%CI 0.16–0.75,  $p = 0.008$ ).

В зависимости от протяженности поражения толстой кишки у больных ЯК были выявлены следующие ассоциации: наличие проктита уменьшает шансы СИБР в 0.26 раз (95%CI 0.1–0.65,  $p = 0.005$ ). Увеличение протяженности поражения толстой кишки при ЯК на 1 степень увеличивает риск СИБР в 1.93 раза (95%CI 1.15–3.33,  $p = 0.015$ ).

Увеличивают шансы наличия СИБР следующие особенности течения БК: стенозирующий фенотип увеличивает риск СИБР в 10.5 раз (95%CI 2.6–71.18,  $p = 0.003$ ), пенетрирующий фенотип – в 4,69 раз (95%CI 1.3–22.42,  $p = 0.028$ ).

Связь СИБР с более тяжелым течением ВЗК находит отражение и в ассоциации между применением кортикостероидов в качестве индукционной терапии у больных ВЗК. Так шансы СИБР повышаются в 4.2 раза (95%CI 2.07–7.34,  $p = 0.02$ ). Прием препаратов 5- АСК в качестве базисной терапии уменьшают шансы СИБР у больных ЯК в 0.29 раз (95%CI 0.09–0.84,  $p = 0.027$ ). Для больных БК такой ассоциации выявлено не было, возможно, это объясняется более редким применением данной группы препаратов (5-АСК) в качестве базисной терапии БК.

Из внекишечных проявлений СИБР у больных ВЗК ассоциирован с наличием стеатоза печени (OR 2.34, 95%CI 1.15–4.86,  $p = 0.021$ ). С другими внекишечными проявлениями ассоциаций не было обнаружено.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о нередкой встречаемости СИБР

у больных ЯК и БК, при этом важно отметить, что симптомы, ассоциированные с СИБР, характерны и для обострения (атаки) ВЗК. ВДГ с лактулозой может помочь в проведении дифференциальной диагностики обострения ВЗК от клинических проявлений, вызванных СИБР.

## Литература | References

1. Andrei M., Gologan S., Stoicescu A., Ionescu M., Nicolaie T., Diculescu M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome Prevalence in Romanian Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Curr Health Sci J*. 2016 Apr-Jun;42(2):151–156. doi: 10.12865/CHSJ.42.02.06.
2. O'Mahony S., Shanahan F. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9. Saunders Elsevier; 2010. Enteric Microbiota and Small Intestinal Bacterial Overgrowth.
3. Salem A., Ronald B. C. Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) *J Gastroint Dig Syst*. 2014;4:225–225.
4. Rao SSC, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019 Oct;10(10):e00078. doi: 10.14309/ctg.0000000000000078.
5. Takakura W., Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome – An Update. *Front Psychiatry*. 2020 Jul 10;11:664. doi: 10.3389/fpsy.2020.00664.
6. Bures J., Cyran J., Kohoutova D., et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010 Jun 28;16(24):2978–90. doi: 10.3748/wjg.v16.i24.2978.
7. Sanchez-Montes C., Ortiz V., Bastida G. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in inactive Crohns disease: Influence of thiopurine and biological treatment. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 14;20(38):13999–4003. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13999.
8. Gasbarrini A., Corazza G. R., Gasbarrini G. et al. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Mar 30;29 Suppl 1:1–49. doi: 10.1111/j.1365–2036.2009.03951.x.
9. Pimentel M., Saad R. J., Long M. D., Rao S. S. C. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol* (2020) 115:165–78. doi: 10.14309/ajg.0000000000000501.
10. Yang C., Guo X., Wang J., Fan H., Huo X., Dong L., Duan Z. Relationship between Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Peripheral Blood ET, TLR2 and TLR4 in Ulcerative Colitis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020 Mar;30(3):245–249. doi: 10.29271/jcpsp.2020.03.245.
11. Ryan F.J., Ahern A. M., Fitzgerald R. S. et al. Colonic microbiota is associated with inflammation and host epigenomic alterations in inflammatory bowel disease. *Nat Commun*. 2020 Mar 23;11(1):1512. doi: 10.1038/s41467–020–15342–5.
12. Shah S.C., Day L. W., Somsouk M., Sewell J. L. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct;38(8):925–34. doi: 10.1111/apt.12479.
13. Grace E., Shaw C., Whelan K., Andreyev H. J. N. Small Intestinal Bacterial Overgrowth. Prevalence, Clinical Features, Current and Developing Diagnostic Tests, and Treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct;38(7):674–88. doi: 10.1111/apt.12456.
14. Saltzman J.R., Kowdley K. V., Pedrosa M. C. et al. Bacterial overgrowth without clinical malabsorption in elderly hypochlorhydric subjects. *Gastroenterology*. 1994 Mar;106(3):615–23. doi: 10.1016/0016–5085(94)90693–9.
15. Bertges E.R., Chebli J. M. F. Prevalence and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with crohn's disease: a retrospective study at a referral center. *Arq Gastroenterol*. 2020 Jul-Sep;57(3):283–288. doi: 10.1590/S0004–2803.202000000–64.
16. Osipenko M.F., Skalinskaya M. I., Kulygina Y. A. et al. What we know about bacterial overgrowth syndrome. *Med-sovet*. 2016;9:70–74 (in Russ.)  
Осипенко М. Ф., Скалинская М. И., Кулыгина Ю. А. и др. Что мы знаем о синдроме избыточного бактериального роста. Медицинский совет. 2016;9:70–74.
17. Fadeeva N.A., Artycova G. B., Filimonova A. Y. et al. Difficulties of differential diagnosis of inflammatory bowel diseases. *Effective pharmacotherapy*. 2022;18(14):58–65. (in Russ.)  
Фадеева Н. А., Артыкова Г. Б., Филимонов А. Ю., и др. Трудности дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(14):58–65.
18. Elson C.O., Cong Y., McCracken V.J. et al. Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive and regulatory mechanisms of host dialogue with microbiota. *Immunol Rev*. 2005;206:270–276.
19. Ni J., Wu G. D., Albenberg L., Tomov V. T. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;14(10):573–584. doi: 10.1038/nrgastro.2017.88.
20. Klaus J., Spaniol U., Adler G., Mason R. A., Reinshagen M., von Tirpitz C. Small intestinal bacterial overgrowth mimicking acute flare as a pitfall in patients with Crohn's Disease. *BMC Gastroenterology*. 2009 Jul 30;9:61. doi: 10.1186/1471–230X-9-61.
21. Ji M.L., Kang-Moon L., Yoon Y. C., et al. Clinical significance of the glucose breath test in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015 Jun;30(6):990–4. doi: 10.1111/jgh.12908.
22. Rana S.V., Sharma S., Malik A., Kaur J., Prasad K. K., Sinha S. K., Singh K. Small intestinal bacterial overgrowth and orocecal transit time in patients of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2013 Sep;58(9):2594–8. doi: 10.1007/s10620–013–2694-x.
23. Chen S.J., Liu X. W., Liu J. P., Yang X. Y., Lu F. G. Ulcerative colitis as a polymicrobial infection characterized by sustained broken mucus barrier. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 28;20(28):9468–75. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9468.
24. Bikhavova G.R., Livzan M. A., Shmuryfina E. A. et al. Risk factors and concomitant pathology in patients with inflammatory bowel diseases in the city of Omsk and the Omsk region. Certificate of registration of the database 2021621160, 01.06.2021. request № 2021621008 or 24.05.2021. (in Russ.)

- Бикбавова Г. Р., Ливзан М. А., Шмурыгина Е. А. и др. Факторы риска и сопутствующая патология у больных воспалительными заболеваниями кишечника в городе Омске и Омской области. Свидетельство о регистрации базы данных 2021621160, 01.06.2021. Заявка № 2021621008 от 24.05.2021.
25. Gandhi A., Shah A., Jones M. P., Koloski N., Talley N. J., Morrison M., Holtmann G. Methane positive small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec;13(1):1933313. doi: 10.1080/19490976.2021.1933313.
26. Ghoshal U. C., Yadav A., Fatima B., Agrahari A. P., Misra A. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with inflammatory bowel disease: A case-control study. *Indian J Gastroenterol*. 2022 Feb;41(1):96–103. doi: 10.1007/s12664-021-01211-6.
27. Cohen-Mekelburg S., Tafesh Z., Coburn E. et al. Testing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth Reduces Symptoms in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018 Sep;63(9):2439–2444. doi: 10.1007/s10620-018-5109-1.
28. Gu P., Patel D., Lakhoo K. et al. Breath Test Gas Patterns in Inflammatory Bowel Disease with Concomitant Irritable Bowel Syndrome-Like Symptoms: A Controlled Large-Scale Database Linkage Analysis. *Dig Dis Sci*. 2020 Aug;65(8):2388–2396. doi: 10.1007/s10620-019-05967-y.