

## Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных неалкогольной жировой болезнью печени

М.Д. Ардатская<sup>1</sup>, Г.В. Гарушьян<sup>2</sup>, Р.П. Мойсак<sup>2</sup>, Т.Б. Топчий<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва, <sup>2</sup>ФГКУЗ «ГВКГ войск национальной гвардии», Московская область, Балашиха

## Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease

M.D. Ardatskaya<sup>1</sup>, G.V. Garushyan<sup>2</sup>, R.P. Moysak<sup>2</sup>, T.B. Topchiy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia, <sup>2</sup>Central Military Clinical Hospital of National Guard, Moscow region, Balashikha, Russia

### Аннотация

Цель исследования – изучить частоту развития синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) различных стадий и оценить влияние терапии с использованием рифаксимина (курсовая терапия) и псиллиума (перманентная терапия).

Обследовано 90 человек, из них 64 мужчины (71,11%), 26 женщин (28,89%) с НАЖБП различных стадий [стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) минимальной активности, НАСГ умеренной активности]. Средний возраст больных составил  $51,38 \pm 7,98$  года. Всем пациентам проведен водородный дыхательный тест (ВДТ) с лактулозой для верификации СИБР в тонкой кишке.

Для проведения лечебных мероприятий пациенты НАЖБП разделены на три группы: 1-я группа – 36 человек без СИБР (на фоне модификации образа жизни) получали псиллиум в течение 6 мес; пациентам 2-й группы в дополнение к модификации образа жизни назначали препарат рифаксимин в дозе 800 мг/сут на протяжении 7 дней, а также прием псиллиума в течение всего периода наблюдения (6 мес). Группу сравнения (19 человек) для оценки прогноза течения заболевания составили пациенты НАСГ, отказавшиеся от терапии на разных этапах исследования.

По результатам ВДТ с лактулозой СИБР выявлен у 44 (48,89%) человек. Проведен анализ изменений клинических проявлений СИБР на фоне терапии. В 1-й группе отмечена положительная динамика в виде уменьшения интенсивности симптомов: до лечения жалобы на боли в области живота предъявляли 6 (16,67%) человек, на метеоризм – 5 (13,89%), обстипацию – 2 (5,56%), на диарею – 2 (5,56%), после лечения боли уменьшились у 4 (11,11%), метеоризм – у 4 (11,43%), обстипация и диарея не зафиксированы. Пациенты 2-й группы до лечения предъявляли жалобы на боли в области живота – 20 (57,14%), метеоризм – 17 (48,57%), обстипацию – 14 (40%), диарею – 5 (14,29%). После лечения у всех пациентов 2-й группы отмечена нормализация стула, метеоризм полностью купирован у 13 (37,14%) человек, значительно уменьшился дискомфорт по ходу толстой кишки у 13 больных (37,14%). В группе сравнения наблюдалась отрицательная динамика явлений кишечной диспепсии: количество жалоб на боли в области живота увеличилось с 52,63 до 68,42%, на метеоризм – с 36,84 до 47,37%, на запоры – с 15,79 до 21,05%, на чередование запоров с послаблением – с 5,26 до 15,79%. Динамический контроль параметров ВДТ на 8-е сутки терапии выявил нормализацию показателей у 29 (65,91%), у 4 (9,09%) пациентов с положительным ВДТ показатели снизились с 3-й до 2-й степени, у 2 (4,55%) – с 2-й до 1-й степени. Контрольный ВДТ за 6-месячный период наблюдения показал отсутствие СИБР у всех пациентов 1-й и 2-й терапевтических групп. В то же время в группе сравнения показатели возросли с 52,63 до 63,16%.

Таким образом, пациенты с НАЖБП подлежат обследованию на наличие СИБР с использованием водородного дыхательного теста. По результатам ВДТ у пациентов с НАЖБП различных стадий частота выявления СИБР составила 48,89%. Полученные данные свидетельствуют об эффективности коррекции СИБР у пациентов НАЖБП курсовым приемом рифаксимина и пролонгированным приемом псиллиума (для профилактики рецидивов).

**Ключевые слова:** НАЖБП, НАСГ, СИБР, микрофлора кишечника, рифаксимин, псиллиум.

### Abstract

Aim of investigation: Considering the importance of diagnostics of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) for assessing its impact on clinical manifestations, as well as for the creation of adequate therapy combination, the investigation was devoted to the study of SIBO development frequency in patients NAFLD of different stages.

Material and methods: the study involved 90 persons (64 men (71.11%), 26 women (28.89%) with different stages of NAFLD (steatosis, nonalcoholic steatohepatitis (NASH) of minimal activity, NASH of moderate activity) at the average age of  $51.38 \pm 7.98$  years old.

SIBO was verified by hydrogen breath test with lactulose (LHBT).

According to the treatment type patients with NAFLD were divided in 3 groups. The first group of 36 people without SIBO (on the background of lifestyle modification) received a 6-month intake of psyllium. The second group of 35 people with SIBO in addition to

lifestyle modification received a 7-day course of rifaximin and psyllium during the period of observation (6 months). Comparison group to assess the prognosis of the disease consisted of 19 patients with NASH who refused therapy at different stages of the investigation.

Results: SIBO was detected in 44 (48.89%). We analyzed the dynamics of clinical manifestations of SIBO in the course of therapy. In the group 1 there was a positive dynamics in the form of reducing the intensity of symptoms: before the treatment, complaints on abdominal pain were made by 6 (16.67%) people, flatulence – 5 (13.89%), obstipation – 2 (5.56%), diarrhea – 2 (5.56%), after the treatment of pain decreased in 4 (11.11%), flatulence – 4 (11.11%), obstipation and diarrhea were not recorded. Patients of group 2 before treatment complained on abdominal pain – 20 (57.14%), flatulence – 17 (48.57%), obstipation – 14 (40%), diarrhea – 5 (14.29%). After treatment, all patients of group 2 showed no diarrhea, flatulence was completely suppressed in 13 (37.14%) people, discomfort in the colon significantly decreased – in 13 patients (37.14%). The comparison group showed a negative trend of the symptoms of intestinal dyspepsia: complaints on abdominal pain increased from 52.63% to 68.42%, flatulence – from 36.84% to 47.37%, obstipation – from 15.79% to 21.05%, obstipation and relief interchange – from 5.26% to 15.79%. Dynamic control of LHBT parameters on the 8th day of therapy revealed normalization of its indicators in 29 (65.91%) patients, in 4 (9.09%) patients with positive LHBT its degree decreased from the 3rd to the 2nd, in 2 (4.55%) patients – from the 2nd to the 1st degree. Final LHBT after 6-month period of observation showed absence of SIBO in all patients of group 1 and 2. At the same time, in the comparison group the frequency of SIBO occurrence increased from 52.63% to 63.16%.

Conclusion:

1. The study showed that 48.89% of patients with NAFLD of different stages had concomitant SIBO that increased along the severity of the underlying disease.

2. Therapeutic correction of SIBO significantly reduces the manifestations of intestinal dyspepsia and improves the quality of life of the patients.

**Key words:** NAFLD, NASH, SIBO, gut microbiome, rifaximin, psyllium.

Интерес ученых во всем мире к роли микробиоты в качестве регулятора процессов обмена и участника становления таких сложных патологических процессов, как инсулинорезистентность, воспаление жировой ткани, активация иммунного воспаления, возрастает лавинообразно, и это неслучайно. Международные крупномасштабные исследования свидетельствуют о том, что микробиота оказывает активное влияние на здоровье человека, а также является ключевым звеном патогенеза многих воспалительных и метаболических заболеваний [1–8].

Взаимоотношения хозяин–микробиота носят сложный характер, реализующийся на многих уровнях (метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом), поэтому нормальный состав кишечной флоры и ее функциональная активность целиком зависят от нормального физиологического состояния макроорганизма. Факторами нарушения микробиоценоза являются: стресс, неадекватное питание, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов, инфекционные болезни, хирургические и медикаментозные вмешательства, в частности, антибактериальные препараты, иммунные нарушения, влияние факторов внешней среды и др. [9, 10].

Общая численность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах человеческого организма, достигает величины порядка  $10^{15}$ . Примерно 15–16% микроорганизмов приходится на ротоглотку; урогенитальный тракт, исключая вагинальный отдел (9%), заселен довольно слабо (2%); на кожные покровы приходится 12%. Таким образом, основная часть (более 60%) ми-

крофлоры заселяет различные отделы ЖКТ, наиболее разнообразной и многочисленной является микрофлора толстой кишки ( $10^{12}$  КОЕ/мл).

Содержание бактерий в проксимальных отделах тонкой кишки в норме не превышает  $10^5$  КОЕ/мл. Этот микробиоценоз устойчив благодаря функционированию илеоцекального клапана, адекватной двигательной активности пищеварительного тракта, нормальному уровню секреции соляной кислоты. При нарушении или недостаточности защитных механизмов может возникнуть избыточная контаминация тонкой кишки за счет транслокации грамотрицательной фекальной флоры. Такое патологическое состояние квалифицируется как синдром избыточного бактериального роста (СИБР) [12–14]. Микробиологическим критерием СИБР является присутствие фекальных микроорганизмов в концентрации более  $10^5$  КОЕ/мл аспирата из тощей кишки [13].

Клинические проявления СИБР неспецифичны, возможно также бессимптомное течение заболевания [15]. При этом распространенность СИБР у практически здоровых пациентов составляет, по данным исследователей, 0 – 20%. Различные патологии ЖКТ сопровождаются СИБР в 70 – 97% случаев [14, 16–18]. Учеными установлено, что частота выявления нарушений микробиоценоза кишечника при заболеваниях печени варьирует от 50 до 100 % случаев [19, 20], причем тяжесть клинических проявлений заболевания нередко связывают с выраженностью изменений микроэкологии кишечника.

В последнее время наблюдается значительный рост количества пациентов, страдающих неалко-

гольной жировой болезнью печени (НАЖБП), которая становится одним из наиболее частых заболеваний гепатопанкреатодуоденальной системы [21, 22]. По результатам водородного дыхательного теста (ВДТ) у 50-75% больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) выявляют избыточную бактериальную пролиферацию в тонкой кишке [23–25]. Максимальная выраженность роста бактерий отмечается у этих больных с исходом в цирроз печени (ЦП). По данным зарубежных исследователей, СИБР выявляется у 49-60% больных ЦП. Отечественными исследователями СИБР обнаружен у 69% больных ЦП [26]. Частота регистрации СИБР возрастает при увеличении класса цирроза по Child-Pugh (30,8% – при классе А, 69,2% – при В и С), при этом все авторы сообщают о корреляции между СИБР и тяжестью заболевания печени [19, 27]. Однако на сегодняшний день проведено недостаточно исследований, посвященных изучению особенностей влияния наличия СИБР на тяжесть течения такого заболевания, как НАЖБП.

Наиболее ценными с точки зрения диагностики СИБР являются водородные дыхательные тесты (ВДТ) с углеводсодержащими субстратами, позволяющие определить концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе [13, 18, 28]. Преимуществами этих исследований являются неинвазивность, доступность, легкость выполнения и сравнительно небольшая стоимость.

Для лечения СИБР в настоящее время наиболее часто применяются невсасывающиеся в кишечнике антибиотики широкого спектра действия (рифаксимин). Для восстановления нормальной микрофлоры и профилактики рецидивов СИБР после антибактериального лечения применяют про- и пребиотики [19, 29, 30].

С учетом важности диагностики СИБР для оценки его влияния на клинические проявления, а также для формирования адекватных терапевтических мероприятий нами была поставлена цель: изучить частоту развития СИБР в тонкой кишке у больных НАЖБП различных стадий и оценить влияние терапии с использованием рифаксимины (курсовая терапия) и псиллиума (перманентная терапия).

Критерием включения в исследование явилось наличие НАЖБП различных стадий, верифицированной на основании клинико-лабораторного и инструментального исследования в соответствии с «Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации» [31].

Критерии исключения: пациентов не включали в исследование при установленном употреблении алкоголя в гепатотоксических дозах (для мужчин более 40 мл чистого этанола в день, для женщин более 20 мл чистого этанола в день), наличие признаков патологии печени, отличной от НАЖБП (вирусные гепатиты, алкогольный гепатит, аутоиммунные заболевания печени).

#### **Материалы и методы**

В ходе работы обследовано 90 человек, из них 64 мужчины (71,11%), 26 женщин (28,89%) с НАЖБП различных стадий (стеатоз выявлен у 30 пациентов, НАСГ минимальной активности у 30 пациентов, НАСГ умеренной активности у 30 пациентов). Средний возраст больных составил  $51,38 \pm 7,98$  года.

До начала исследования пациенты предъявляли следующие жалобы: дискомфорт и боли в животе – 36 (40%), вздутие живота, метеоризм, флатуленция – 29 (32,22%), обстипация – 19 (21,11%), диарея – 9 (10%), чередование запоров с послаблением – 4 (4,44%).

ВДТ проводился на аппарате «Gastrolyzer» (Bedfont Scientific Ltd., Великобритания) с нагрузкой лактулозой в объеме 20 г (30 мл препарата дюфалак, Abbott), после 12-часового голодания. Накануне исследования пациенты соблюдали диету, во время проведения исследования и до него запрещалось курение. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 120 мин с измерением уровня градиента водорода (ppm) через каждые 15 мин.

Критериями наличия СИБР у больных считалось возрастание концентрации водорода в выдыхаемом воздухе на 12 ppm от исходного уровня или повышение уровня градиента водорода выше 20 ppm за 90 мин исследования ВДТ. Степень тяжести СИБР оценивалась в зависимости от уровня повышения водорода:

- 1-я степень – повышение от 20 до 50 ppm,
- 2-я степень – повышение от 50 до 100 ppm,
- 3-я степень – повышение более 100 ppm [32].

Для проведения лечебных мероприятий пациенты НАЖБП разделены на три группы: 1-я группа – 36 человек без СИБР (на фоне модификации образа жизни) получали псиллиум в течение 6 мес; пациентам 2-й группы в дополнение к модификации образа жизни назначали препарат рифаксимин в дозе 800 мг/сут на протяжении 7 дней, а также прием псиллиума в течение всего периода наблюдения (6 мес). Группу сравнения – 3-ю (19 человек) для оценки прогноза течения заболевания составили 19 пациентов с НАСГ, отказавшихся от терапии на разных этапах исследования.

### Результаты и обсуждение

По результатам ВДТ с лактулозой СИБР выявлен у 44 (48,89%) человек, из них на стадии стеатоза печени СИБР диагностирован у 10 (22,73%) пациентов, при НАСГ минимальной активности - у 14 (31,82%), при НАСГ умеренной активности - у 20 (45,45%), что свидетельствует о взаимосвязи нарушений микробиоценоза кишечника и тяжести течения данного заболевания печени. В целом полученные результаты согласуются с данными, приводимыми в литературе [19, 21, 27].

Для проведения лечебных мероприятий пациенты разделены на три группы. В качестве базовой терапии всем больным с НАЖБП даны рекомендации по модификации образа жизни (в том числе по ограничению общей калорийности рациона на 25% от исходной и по увеличению физической нагрузки), в соответствии с современными рекомендациями [31, 33].

Пациентам 1-й группы – 36 человек без СИБР (из них 20 страдали стеатозом печени, 16 – НАСГ минимальной активности) – в дополнение к модификации образа жизни назначали 6-месячный прием псиллиума в средней дозе 14,3+3,8 г/сут: по 1 пакету 5-6 раз в день за 15 мин до приема пищи в целях обеспечения нормальной работы МК. Присущий псиллиуму пребиотический эффект стимулирует рост бифидобактерий и лактобактерий, нормализуя состав МК, и дает возможность осуществлять профилактику СИБР. Кроме того, положительные эффекты псиллиума на различные звенья метаболической цепи способствуют не только коррекции массы тела, но и улучшению общего состояния печени.

Пациентам 2-й группы (35 человек) с установленным СИБР различной степени тяжести в дополнение к модификации образа жизни назначали препарат рифаксимин в дозе 800 мг/сут на протяжении 7 дней для проведения деконтами-

нации тонкой кишки, а также прием псиллиума в течение всего периода наблюдения (6 мес).

Группу сравнения (19 человек) составили 9 пациентов без СИБР, а также 10 человек с СИБР, отказавшихся от терапии на разных этапах исследования в силу ряда причин, в том числе в связи с неудовлетворительной переносимостью препарата. В данной группе не проводились лечебные мероприятия, направленные на коррекцию микробиоценоза кишечника для оценки прогноза течения заболевания.

После лечения рифаксимином анализировались жалобы больных 2-й группы и проводился динамический контроль параметров ВДТ для оценки влияния комбинированной терапии на течение СИБР как одного из важнейших компонентов развития НАСГ. Получены следующие результаты: у 29 человек СИБР не выявлен; у 6 сохранялся положительным повторный ВДТ (из них у 4 пациентов выявлен СИБР 2-й степени и у 2 – СИБР 1-й степени). Следует отметить, что все указанные пациенты страдали НАСГ умеренной степени активности. Пациентам с сохраняющимся СИБР проведен повторный курс санации кишечника рифаксимином на фоне пролонгированного приема псиллиума по представленным выше схемам. Контрольный ВДТ показал отсутствие СИБР у всех 6 больных.

Анализ изменений клинических проявлений на фоне терапии представлен в таблице.

Выявлено, что после проведенного лечения наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения интенсивности основных симптомов. В 1-й группе до лечения жалобы на боли в области живота предъявляли 6 (16,67%) человек, на метеоризм, вздутие живота и флатуленцию – 5 (13,89%), обстипацию – 2 (5,56%), на диарею – 2 (5,56%). После лечения боли уменьшились у 4 (11,11%), метеоризм – у 4 (11,11%), об-

Таблица

Динамика клинических проявлений СИБР в тонкой кишке у больных НАЖБП

Жалобы	До лечения			После лечения		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Дискомфорт/боль в животе	6 (16,67%)	20 (57,14%)	10 (52,63%)	2 (5,56%)	7*,** (20%)	13** (68,42%)
Вздутие живота, метеоризм и флатуленция	5 (13,89%)	17 (48,57%)	7 (36,84%)	1* (2,78%)	4*,** (11,43%)	9** (47,37%)
Обстипация	2 (5,56%)	14 (40%)	3 (15,79%)	0 (0%)	3*,** (8,57%)	4** (21,05%)
Диарея	2 (5,56%)	5 (14,29%)	2 (10,53%)	0 (0%)	0*,** (0%)	2** (10,53%)
Чередование запоров с послаблением	0 (0%)	3 (8,57%)	1 (5,26%)	0 (0%)	1** (2,86%)	3** (15,79%)
СИБР (по результатам ВДТ)	0 (0%)	34 (97,14%)	10 (52,63%)	0 (0%)	0*,** (0%)	12** (63,16%)

\* $p < 0,05$  при сравнении показателей до и после лечения в 1-й и 2-й группах.

\*\* $p < 0,05$  при сравнении показателей во 2-й и 3-й группах.

стипация и диарея не зафиксированы. Наибольший регресс маркеров функциональной диспепсии зарегистрирован во 2-й группе. Пациенты данной группы до лечения предъявляли жалобы на боли в области живота — 20 (57,14%), метеоризм — 17 (48,57%), обстипацию — 14 (40%), диарею — 5 (14,29%). После лечения у всех пациентов 2-й группы отмечена нормализация стула, метеоризм полностью купирован у 13 человек, значительно уменьшился болезненный дискомфорт по ходу толстой кишки у 13 больных.

При этом в группе сравнения без лечебных мероприятий, направленных на нормализацию МК, зафиксирована отрицательная динамика: количество жалоб на боли в области живота увеличилось с 52,63 до 68,42%, на метеоризм — с 36,84 до 47,37%, на запоры — с 15,79 до 21,05%, на чередование запоров с послаблением — с 5,26 до 15,79%. Клиническая картина подтверждается результатами контрольного ВДТ: частота СИБР в данной группе возросла на 20%.

Проведенное исследование показало, что практически у половины пациентов с НАЖБП различных стадий имелся сопутствующий СИБР в тонкой кишке, причем наибольшее количество составили больные с НАСГ минимальной и умеренной активности. Связь данной нозологии с СИБР подтверждается целым рядом исследований [23–25, 34]. Наличие СИБР в кишечнике рассматривается в качестве одной из основных причин, способствующих трансформации стеатоза в НАСГ. Показано, что СИБР и транслокация кишечной флоры приводят к развитию оксидативного стресса и активации системного воспалительного ответа. В свою очередь оксидативный стресс индуцирует воспаление через синтез провоспалительных цитокинов. Взаимодействие оксидативного стресса и цитокинов в конечном счете приводит к нарушению равновесия фиброгенез — фибролиз с активацией фиброгенеза в печени. Существование связи между наличием СИБР, воспалением, повреждением печени и дальнейшим фиброгенезом на сегодняшний день доказано в отдельных экспериментах.

В настоящее время вопрос о необходимости коррекции СИБР и эндотоксемии как причины индукции и персистенции воспалительного компонента НАСГ находится в стадии обсуждения. В этих условиях дальнейшее исследование эффективности комбинированной терапии (курсовой прием рифаксимины + пролонгированный прием псиллиума), направленной на коррекцию СИБР и нормализацию качественного и количественного состава микробиоты у пациентов с НАЖБП, является одним из наиболее перспективных направлений.

## Выводы

4. Пациенты с НАЖБП подлежат обследованию на наличие СИБР с использованием водородного дыхательного теста.

5. По результатам ВДТ у пациентов с НАЖБП различных стадий частота выявления СИБР составила 48,89%.

6. Исследование показало эффективность коррекции СИБР у пациентов НАЖБП курсовым приемом рифаксимины и пролонгированным приемом псиллиума (для профилактики рецидивов).

## Литература

1. Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B. et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J. Hepatol.* 2014; 60: 940–947.

2. Cani P.D., Possemiers S., Van de Wiele T. et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut.* 2009; 58: 1091–1103.

3. Yatsunenko T. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012; 486: 222–227.

4. Tilg H., Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 2126–2132.

5. Weinstock G. M. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature.* 2012; 489: 250–256.

6. Белобородова Н.В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. *Общая реаниматология.* — 2012; VIII(4): 42–54 [Beloborodova N.V. Integration of metabolism in man and his microbiome in critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya (General Reanimatology).* 2012; VIII(4): 42–54. In Russian].

7. Богданова Н.М., Булатова Е.М., Васиа М.Н. Современный взгляд на микробиоценоз, иммунный ответ и факторы, влияющие на их формирование. *Фундаментальные и прикладные аспекты. Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12(4):18–25 [Bogdanova N.M., Bulatova E.M., Wasia M.N. Modern view on microbiocenosis, immune response and factors influencing on their formation. *fundamental and applied aspects. Current pediatrics.* 2013; 12(4): 18–25. In Russian].

8. Гриневиц В.Б., Ткачева О.Н., Егшатын Л.В., Сас Е.И., Ефимов О.И. Вклад кишечной микробиоты в патогенез инсулинорезистентности (обзор литературы). *Профилактическая медицина.* 2015; 1: 54–58 [Grinevich V.N., Tkacheva O.N., Egshatyan L.V., Sas E.I., Efimov O.I. Contribution of the gut microbiota to the pathogenesis of insulin resistance (literature review). *The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. Profilakticheskaya meditsina.* 2015; 1: 54–58. In Russian].

9. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. *Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* 2006; 2: 4–18 [Ardatskaya M.D., Minushkin O.N. Intestinal dysbacteriosis: the evolution of views. *Modern principles of diagnostics and pharmacological correction. Consilium Medicum. Gastroenterology.* 2006; 2: 4–18. In Russian].

10. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. Нарушение баланса микрофлоры и его коррекция. *Эффективная фармакотерапия.* 2013; 41: 16–22 [Minushkin O.N., Yelizavetina G.A., Ardatskaya M.D. Microbial dysbalance and its correction. *Effektivnaya Farmacoterapiya (Effective Pharmacotherapy).* 2013; 41: 16–22. In Russian].

11. Минушкин О.Н., Кручинина М.А. Синдром избыточного бактериального роста у больных дивертикулярной болезнью толстой кишки. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2014; 1: 99–104 [Minushkin O.N., Kruchinina M.A. Syndrome of excess bacterial

- growth in the small intestine in patients with diverticular disease of the colon. *Kremlin medicine. Clinical messenger*. 2014; 1: 99–104. In Russian].
12. Kopasova M., Bures J., Cyran J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010; 16 (24): 2978–2990.
13. Grace E. et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 38(7): 674–688.
14. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. *Руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 304 с. [Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. Dysbacteriosis of intestine as clinical and laboratory syndrome. M.: Geotar-Media; 2007. 304 p. In Russian].
15. Singh V.V. Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnoses and treatment. *Curr. Gastroenterol. Reports*. 2003; 5: 365–372.
16. Маев И.В., Самсонов А.А. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке. *Cosilium Medicum*. 2007; 9(7): 44–50 [Mayev I.V., Samsonov A.A. Therapeutic tactics in the syndrome of bacterial overgrowth in the small intestine. *Cosilium Medicum*. 2007; 9(7): 44–50. In Russian].
17. Sachdev A.H., Pimentel M. Gastrointestinal Bacterial Overgrowth Pathogenesis and Clinical Significance. *Ther. Adv. Chronic. Dis*. 2013; 4(5): 223–231.
18. Мишушкин О.Н., Масловский Л.В., Топчий Т.Б., Шапошникова О.Ф., Евсиков А.Е. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с хроническим панкреатитом. *Медицинский алфавит*. 2017; 9(1): 5–7 [Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Topchiy T.B., Shaposhnikova O. F., Evsikov A.E. Prevalence of syndrome of excessive bacterial growth in small intestine in patients with chronic pancreatitis. *Medical Alphabet. Gastroenterology*. 2017; 9(1): 5–7. In Russian].
19. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Гриднева С.В. Кишечный микробиом и неалкогольная жировая болезнь печени: патогенетические связи и коррекция пробиотиками. *Здоровье Украины*. 2016; 1(39). <http://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/04/44-45.pdf>. [Zvyaginiceva T.D., Chernobay A.I., Gridneva S.V. Gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease: pathogenetic connections and probiotic therapy. *Health of Ukraine*. 2016; 1(39). Available from: <http://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/04/44-45.pdf>. In Russian].
20. Кравчук Ю.А. Клинико-морфологические особенности стеатогепатита алкогольной и метаболической этиологии. *Дисс. ... докт. мед. наук*. С.Пб., 2016. 286 с.
21. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2015; 6: 31–41 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K., Tsukanov V.V., Ushakova T.I. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *RJGHC*. 2016; 25(6): 31–41. In Russian].
22. Younossi Z.M., Blissett D., Blissett R. et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016; 64(5): 1577–1586.
23. Федосына Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2009; 19(6): 73–81 [Fedosyina Ye.A., Zharkova M.S., Maevskaya M.V. Bacterial intestinal microflora and diseases of the liver. *RJGHC*. 2009; 19(6): 73–81. In Russian].
24. Костюкевич О.И., Былова Н.А., Симбирцева А.С. Роль кишечной микрофлоры в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей. *Российский медицинский журнал*. 2016; 11: 713–720 [Kostyukevich O.I., Bylova N.A., Simbirtseva A.S. The role of gut microbiota in liver and biliary system disorders. *RMJ. Gastroenterology*. 2016; 11: 713–720. In Russian].
25. Sajjad A., Mottershead M., Syn W.K. et al. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22: 291–299.
26. Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012; 22(5): 56–63 [Zharkova M.S., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. The effect of bacterial overgrowth syndrome and bacterial translocation on the course of liver cirrhosis. *RJGHC*. 2012; 22(5): 56–63. In Russian].
27. Luther J., Garber J. J., Khalili H. et al. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. 2015; 1(2): 222–232. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2015.01.001>.
28. Quigley E. M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: What It Is and What It Is Not. E. M. Quigley. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2014; 30(2): 141–146.
29. 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; 22: 31–35.
30. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста. М.: Форте принт; 2011. 56 с. [Ardatskaya M.D. Syndrome of small intestinal bacterial overgrowth. M.: Forte print; 2011. 56 p. In Russian].
31. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Под ред. В.Т.Ивашкина. *РЖГТК*. 2016; 2: 24–42 [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova Ye.N., Buyeverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O., Tsukanov V.V., Mammayev S.N., Mayev I.V., Palgova L.K. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *RJGHC*. 2016; 2: 24–42. In Russian].
32. Логинов В.А. Синдром избыточного бактериального роста у больных со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка (клиническое значение, диагностика и лечение). *Дисс. ... канд. мед. наук*. М., 2015. 126 с.
33. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J. Hepatol*. 2016; 64: 1388–1402.
34. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд., испр. и доп. М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005. 536 с. [Ivashkin V.T., editor. Liver diseases and biliary tracts: Manual for physicians. M.: M-Vesti. 2005. 536 p. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author

Гарушьян Григорий Валерьевич / Garushyan Grigory garushyan@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует