

На правах рукописи

Поцхверашвили Нино Димитровна

**Синдром избыточного бактериального
роста у больных с бронхиальной астмой**

Внутренние болезни -14.01.04

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

академик РАН д.м.н., профессор, **Ивашкин Владимир Трофимович.**

Официальные оппоненты:

Ненашева Наталья Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования» Минздрава России, кафедра клиническая аллергология, профессор кафедры;

Минушкин Олег Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации г. Москва, кафедра гастроэнтерологии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__»_____2019 г. в ____ на заседании Диссертационного совета Д.208.040.13 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат диссертации разослан «__»_____2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Интерес мировой науки к изучению микробиома человека в настоящее время чрезвычайно высок. В 2007 г. стартовал масштабный фундаментальный научный проект «Микробиом человека», который объединяет разработки ученых из различных стран мира. Итоги проведенной в рамках проекта работы привели к серьезному переосмыслению биологии человека и процессов развития многих социально-значимых заболеваний.

На сегодняшний день особое внимание уделяется связи микрофлоры кишечного биотопа и иммунной системы человека. Известно, что кишечная микрофлора весьма значима для физиологии кишечника и построения нормальной иммунной функции и в определенной мере защищает от патологических реакций, таких как аллергия, воспаление или аутоиммунное заболевание.

В ряде исследований подтверждена взаимозависимость изменений состава микрофлоры органов дыхания и желудочно-кишечного тракта при развитии бронхолегочных заболеваний. Обсуждается, что симбиотные бактерии и продукты их метаболизма влияют на важные аспекты иммунитета легких, в том числе на восприимчивость к аллергенам. Это новая область исследований, представляющих огромный интерес в разных областях медицины.

В связи с полученными данными перспективным и актуальным направлением является изучение микрофлоры кишечника у больных с бронхиальной астмой как потенциального источника развития иммунной интолерантности. Таким образом, все вышеперечисленное определяет актуальность изучения микрофлоры кишечника у пациентов с бронхиальной астмой.

Цель исследования

Изучить значение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) у больных с бронхиальной астмой (БА) и его взаимосвязь с клиническим вариантом течения заболевания.

Задачи исследования

1. Определить наличие СИБР у больных с БА.
2. Изучить особенности клинического течения СИБР у больных с БА.
3. Оценить влияние антибактериального и пробиотического препарата в составе комплексной терапии БА на клиническую картину заболевания и частоту обострений в течение года.
4. Оценить взаимосвязь СИБР с основными патогенетическими механизмами развития БА.

Научная новизна

Впервые исследована частота развития синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных с бронхиальной астмой. Установлена взаимосвязь СИБР с некоторыми патогенетическими механизмами развития БА (уровень аллергического ответа, изменение функции внешнего дыхания).

Проведена сравнительная оценка эффективности применения в комплексной терапии БА антибактериального и пробиотического препарата, их влияния на купирование клинических симптомов, дальнейшее течение заболевания.

Практическая значимость

Практическая значимость работы состоит в том, что результаты этого исследования позволяют более дифференцированно подходить к лечению пациентов с БА. Доказана возможность использования водородного дыхательного теста для обследования больных с БА с целью верификации СИБР и определения необходимости проведения медикаментозной терапии. Показано снижение частоты обострений БА после коррекции имеющихся нарушений микрофлоры с помощью антибактериального и пробиотического препарата.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования послужила совокупность клинических, лабораторно-инструментальных и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клиническое течение бронхиальной астмы коррелирует с наличием СИБР у больных.
2. Имеется взаимосвязь СИБР с основными патогенетическими механизмами развития бронхиальной астмы.
3. Прием антибактериального и пробиотического препарата в составе комплексной терапии бронхиальной астмы способен влиять на клиническую картину заболевания и частоту обострений в течение последующего года.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе работы данных определяется достаточным числом исследований, комплексным подходом к проведению исследований, выполненным с использованием современных методов и статистическим анализом полученных результатов. Все выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Сеченовского Университета 8 февраля 2019г.

Личное участие автора в получении результатов

Автором самостоятельно проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме и проанализированы результаты клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов. Лично автором выполнен водородный дыхательный тест с лактулозой всем исследуемым, проанализированы результаты АСТ-теста. Самостоятельно проведена статистическая обработка полученных данных исследования и подготовлены материалы к публикациям.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в отделении пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (директор клиники – академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности 14.01.04 – внутренние болезни. Формула специальности: Внутренние болезни – область медицинской науки, изучающая этиологию, патогенез, семиотику, диагностику, прогноз и профилактику заболеваний внутренних органов. Области исследований: изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов – сердечно-сосудистых заболеваний, патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта, почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний. Диссертация соответствует формуле специальности и области исследований согласно пункту 12.

Публикации

Результаты работы представлены в 3 публикациях, все в рецензируемых журналах из списка, рекомендованного Высшей аттестационной комиссией, в том числе 2 в иностранных публикациях, в том числе индексируемых в электронных базах Scopus и/или Web of Science.

Также материалы диссертации доложены на конференции Научного сообщества по изучению микробиома человека «Патофизиология, клиника и последствия нарушения микробиоты» (Москва, 26–27 мая 2018 г.), на 24-ой Российской гастроэнтерологической недели (Москва 8 - 10 октября 2018 г.).

Объем и структура диссертации

Материалы диссертации изложены на 106 страницах машинописного текста. Работа включает: введение, четыре главы (обзор литературы, характеристика больных, методы исследования, результаты собственных исследований и общее заключение), выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель содержит 171 источник литературы

(26 отечественных и 145 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 12 таблицами, 15 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 80 больных с бронхиальной астмой. Все пациенты были обследованы и проходили лечение в отделении пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Пациенты были госпитализированы в клинику с выраженной клинической картиной обострения заболевания.

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Работа утверждена локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (№02–18 от 14.02.2018).

Критерии включения в исследование: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; возраст от 18 до 80 лет; установленный диагноз «бронхиальная астма, аллергическая и неаллергическая форма»; объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) менее 80% от должного и выявленная положительная проба с бронходилататором (прирост ОФВ₁ более чем на 15% от исходных показателей); неконтролируемая бронхиальная астма (клинически, согласно рекомендациям GINA).

Критерии невключения: возраст менее 18 лет или более 80 лет; беременность, кормление грудью; наличие сопутствующей патологии: острый инфаркт миокарда, инсульт, цирроз печени, сахарный диабет, онкологические заболевания, инфекции; наличие у больного ВИЧ-инфекции; прием антибактериальных препаратов, пребиотиков, пробиотиков, ингибиторов протонной помпы на протяжении 3 мес., сахароснижающих препаратов, прокинетиков.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; развитие у больного тяжелого патологического состояния, при котором наблюдение за ним со стороны диссертанта становится плохо реализуемым и наличие которого может затруднить интерпретацию данных (ОНМК, инфаркт миокарда и пр.).

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $46,4 \pm 13,3$ года (19–67 лет), соотношение женщин и мужчин составило 1,2:1 (43 женщины и 37 мужчин). Длительность анамнеза бронхиальной астмы варьировала от 1 до 50 лет, средняя длительность анамнеза составила 12,7 года. Включенные в исследование пациенты не курят на протяжении минимум 3–5 лет. Разделение пациентов на группы представлено на рисунке 1.

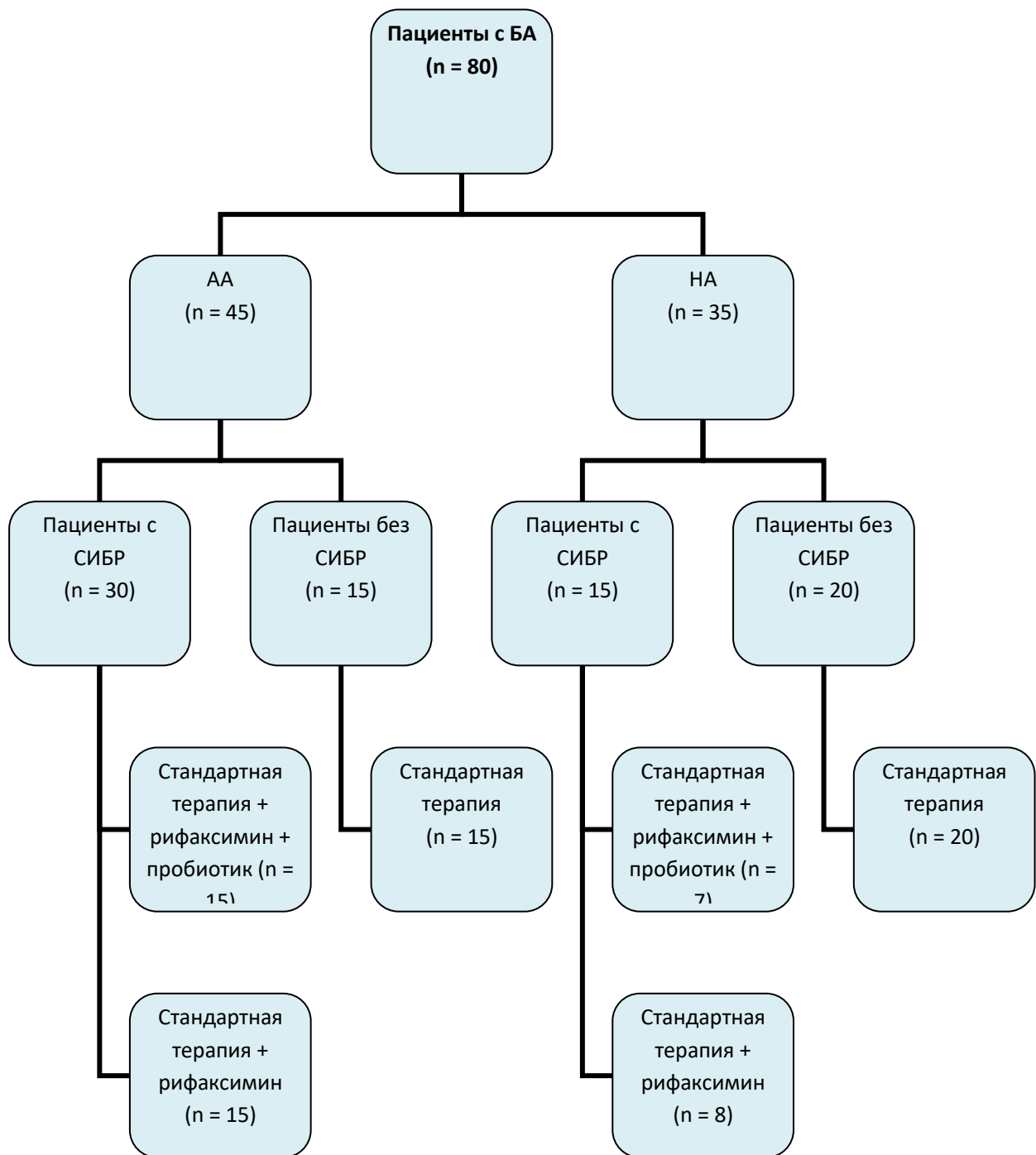


Рисунок 1. Распределение пациентов в исследовании по группам
(БА – бронхиальная астма, АА – аллергическая астма, НА - неаллергическая астма).

В исследование включались только пациенты с ОФВ₁ менее 80% от должного и выявленной положительной пробой с бронходилататором (прирост ОФВ₁ более чем на 15% от исходных показателей). Анализ функции внешнего дыхания проводился пациентам трижды: на момент включения в исследование, через 2 нед. и через 1 мес. Контролируемость бронхиальной астмы оценивалась клинически согласно рекомендациям GINA.

Все пациенты заполняли тест по контролю над астмой (АСТ-тест – Asthma Control Test).

У всех больных отмечались: ежедневные симптомы заболевания, ночные пробуждения, вызванные бронхиальной астмой, ограничение физической активности и необходимость прибегать к препаратам «неотложной помощи» (сальбутамол, ипратропия бромид, фенотерола гидробромид) чаще 2 раз в неделю. Таким образом, в исследование были включены пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением неконтролируемой бронхиальной астмы.

Всем больным проводились общепринятые клинико-лабораторные исследования согласно стандартам оказания медицинской помощи в соответствии с нормативами обязательного медицинского страхования (ОМС) для бронхиальной астмы: клинический анализ крови, мокроты и мочи, биохимический анализ крови, иммуноглобулины классов А, М, G, Е, С-реактивный белок, рентгенологические исследования органов грудной клетки, электрокардиография. Лабораторные исследования проводились до лечения и через 1 мес. после начала терапии. Всем испытуемым был выполнен водородный дыхательный тест с лактулозой (препарат Дюфалак сироп) до лечения и через 14 дней с целью определения СИБР. Положительным тест считался при увеличении концентрации водорода в выдыхаемом воздухе на 12 ppm выше исходного уровня хотя бы однократно за период проведения теста.

Исследование проводилось на приборе Gastro + Gastrolyzer (заводской №HG001019 производства фирмы Bedfont Scientific Ltd. (Великобритания)). Регистрационный номер ФСЗ 2010/06253.

Спирометрия с бронхолитической пробой проводилась при помощи спирографа MasterScreen® производства компании VIASYS Healthcare. Пациенты обследовались в утренние часы, натощак.

Для статистической обработки данных использовался пакет программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Рассчитывались коэффициенты корреляции, сила корреляционной связи оценивалась при модуле корреляции: $r \leq 0,25$ – корреляция слабая, $0,25 < r < 0,75$ – умеренная сила корреляционной связи, $r \geq 0,75$ – корреляция сильная.

Средние величины сравнивались при помощи t-теста, критерия χ^2 и точного критерия Фишера.

Достоверность оценивалась как вероятность совершить ошибку первого рода (p) – $p \leq 0,05$ считалось значимым.

Результаты исследования и обсуждение

Из 80 пациентов с БА, включенных в исследование, СИБР диагностирован у 45 (56%) человек. Жалобы, предъявляемые больными, были не выражены и специально уточнялись при тщательном расспросе. В 40% случаев (18 пациентов) симптомы СИБР отсутствовали, в 38%

(17 человек) – отмечалось незначительное вздутие живота и в 22% случаев (10 человек) пациенты сообщали о наличии кашицеобразного стула до 2–3 раз в день (рис. 2).

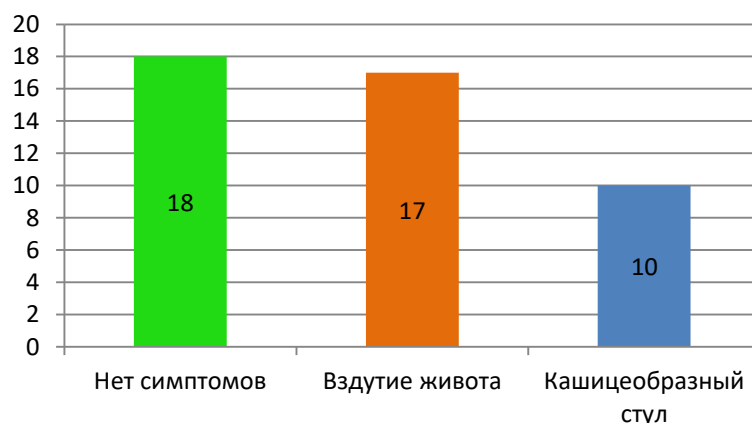


Рисунок 2. Частота симптомов СИБР у больных с бронхиальной астмой.

Из 80 обследованных нами пациентов у 45 человек была выявлена аллергическая форма БА (мужчин – 21, женщин – 24), неаллергическая БА была диагностирована у 35 больных (мужчин – 16, женщин – 19).

В группе лиц, страдающих аллергической БА, синдром избыточного бактериального роста верифицирован у 30 (67%) человек. Эти пациенты включены в подгруппу АА-СИБР(+), из них мужчин – 14, женщин – 16. Проявления СИБР у этой группы больных были следующие: в 43% случаев (13 пациентов) симптомы отсутствовали, у 37% (11 человек) – отмечалось незначительное вздутие живота и в 20% случаев (6 человек) -кашицеобразный стул до 2–3 раз в день (рис. 3).

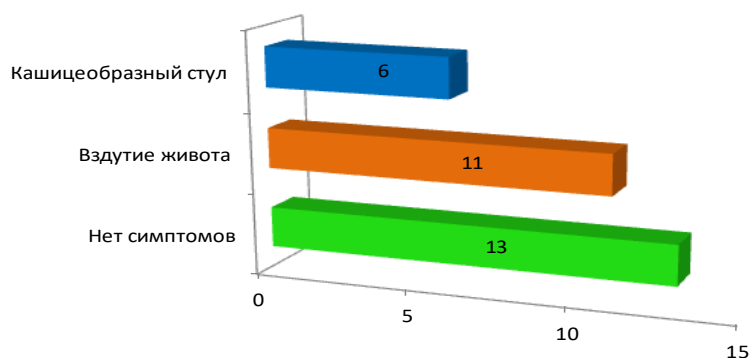


Рисунок 3. Симптомы СИБР в тонкой кишке у больных с аллергической бронхиальной астмой.

Пациенты с БА без СИБР(–) -15 (33%) человек – вошли в подгруппу АА - СИБР(–); из них мужчин – 7, женщин – 8. Подгруппы АА-СИБР(+) и АА-СИБР(–) были сопоставимы по возрасту ($41,4 \pm 12,49$ vs $45,1 \pm 12,92$ года; $p=0,22$), индексу массы тела (ИМТ) ($25,3 \pm 3,7$ vs $25,60 \pm 3,97$ кг/м²; $p=0,44$), длительности анамнеза ($20,06 \pm 10,2$ vs $18,8 \pm 8,6$ года; $p=0,37$) и тяжести течения БА.

Среди больных с неаллергической формой БА синдром избыточного бактериального роста выявлен у 15 (33%) человек. Эти пациенты составили подгруппу НА-СИБР(+), из них мужчин – 7, женщин – 8. Основные проявления СИБР были схожими с группой больных с аллергической формой астмы: в 33% случаев (у 5 пациентов) симптомы отсутствовали, в 40% (6 человек) – отмечалось незначительное вздутие живота и в 27% случаев (4 человека) – кашицеобразный стул до 2–3 раз в день (рис. 4).

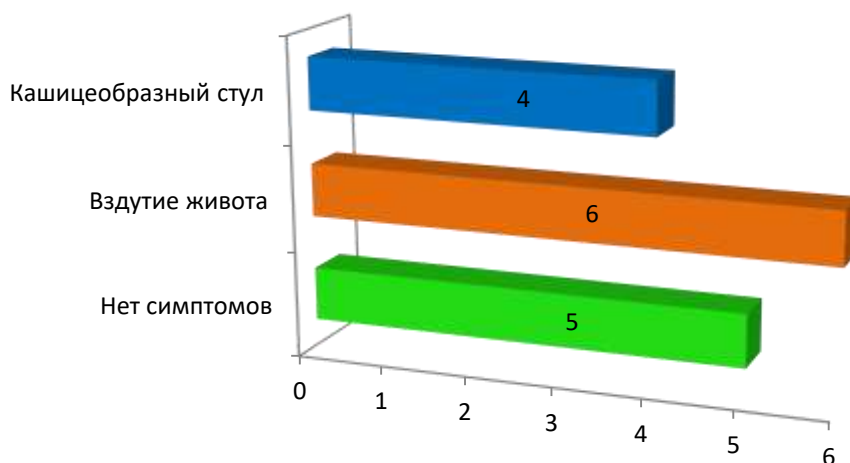


Рисунок 4. Симптомы СИБР у больных с неаллергической бронхиальной астмой.

Больные с неаллергической БА без СИБР (20 человек, или 57%) составили подгруппу НА-СИБР(–), среди них мужчин – 9, женщин – 11.

Подгруппы НА-СИБР(+) и НА-СИБР(–) были сопоставимы по возрасту ($45,50 \pm 13,49$ vs $51,0 \pm 4,7$ года; $p=0,08$), ИМТ ($27,30 \pm 4,62$ vs $25,4 \pm 3,22$ кг/м²; $p=0,12$), длительности заболевания ($4,0 \pm 1,7$ vs $3,45 \pm 1,54$ года; $p=0,21$) и тяжести течения БА.

Данные о частоте выявления СИБР в тонкой кишке в зависимости формы БА представлены на рисунке 5.

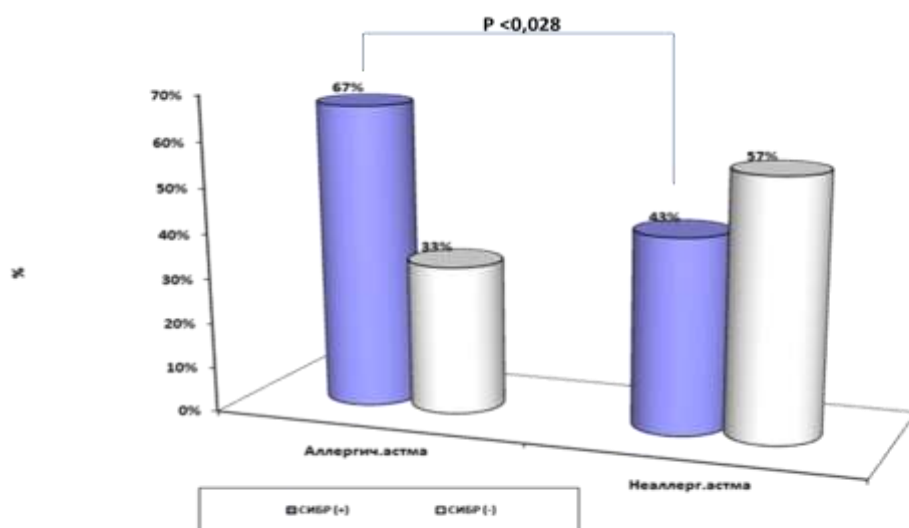


Рисунок 5. Частота выявления СИБР у больных с бронхиальной астмой.

Таким образом, по результатам проведенного исследования у больных аллергической формой БА СИБР диагностировали значительно чаще, чем у лиц, страдавших неаллергической формой БА (67% vs 43%; $p=0,028$).

В ходе водородного дыхательного теста была проанализирована динамика показателей прироста водорода в выдыхаемом воздухе по средним величинам (табл. 1). У пациентов группы АА-СИБР(+) длительность анамнеза бронхиальной астмы составила $20,06 \pm 0,20$ года, у пациентов группы НА-СИБР+ – $4,0 \pm 1,7$ года.

У пациентов с разными фенотипами бронхиальной астмы, не имеющих СИБР, принципиальных различий в динамике уровня водорода по средним величинам не выявлено (рис. 6).

Таблица 1. Результаты исследования количества водорода в выдыхаемом воздухе у пациентов с разными фенотипами бронхиальной астмы, $m \pm \sigma$

Группы	Концентрация H_2 , ppm					
	Исходно	15 мин	30 мин	45 мин	75 мин	105 мин
АА-СИБР+	$4,7 \pm 2,3$	$15,2 \pm 5,0$	$20,8 \pm 6,3$	$28,2 \pm 10,0$	$35,0 \pm 5,9$	$38,3 \pm 5,9$
НА-СИБР+	$3,0 \pm 0,8$	$5,4 \pm 1,5$	$7,0 \pm 3,4$	$18,9 \pm 7,8$	$27,7 \pm 9,3$	$29,0 \pm 8,6$
СИБР–	$2,3 \pm 1,3$	$3,3 \pm 0,9$	$3,6 \pm 1,3$	$6,3 \pm 2,6$	$8,8 \pm 2,7$	$10,40 \pm 2,65$

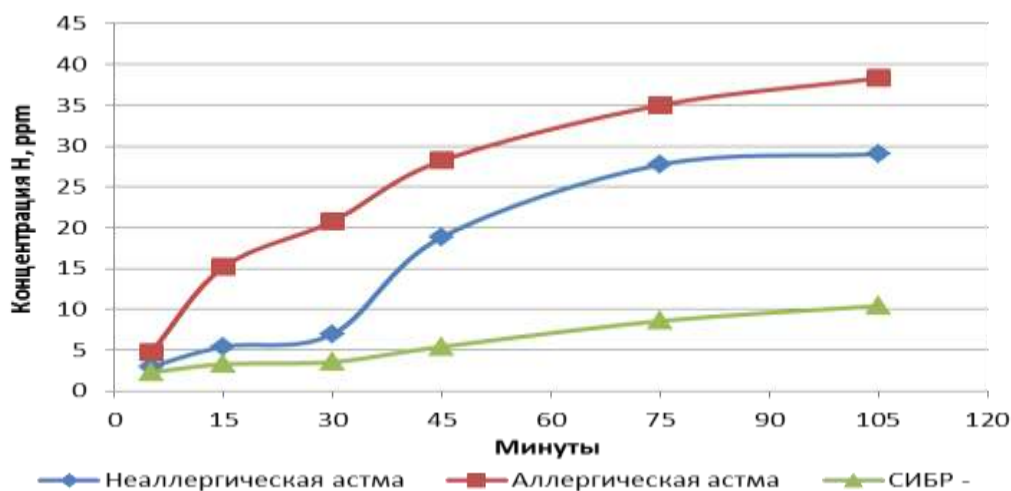


Рисунок 6. Динамика уровня водорода в выдыхаемом воздухе в исследуемых группах.

Как видно из таблицы 1 и рисунка 6, более быстрая и выраженная степень повышения градиента водорода в выдыхаемом воздухе наблюдалась у лиц, страдавших аллергической астмой, имеющих в нашем исследовании более длительный анамнез заболевания.

Статистическая достоверность различий по уровню водорода в выдыхаемом воздухе при разных фенотипах бронхиальной астмы представлена в таблице 2.

Таблица 2. Сравнение уровней водорода у лиц с аллергической и неаллергической бронхиальной астмой, $m \pm \sigma$

Концентрация H_2 , ppm	АА-СИБР+, n = 30	АА-СИБР-, n = 15	p
Исходно	4,7±2,3	3,0±0,8	0,09
15 мин	15,2±5,0	5,4±1,5	0,00039
30 мин	20,8±6,3	7,0±3,4	0,00036
45 мин	28,2±10,0	18,9±7,8	0,05
75 мин	35,0±5,9	27,7±9,3	0,068
105 мин	38,3±5,9	29,0±8,6	0,02

Полужирным здесь и далее выделены статистически достоверные значения.

Исходный уровень водорода в выдыхаемом воздухе в исследуемых группах не имел достоверных различий ($p > 0,05$). Однако начиная с 15-й минуты исследования значения H_2 в

группе АА-СИБР(+) достоверно превышали аналогичные показатели у пациентов с НА-СИБР(+), что может свидетельствовать в пользу большей степени бактериального обсеменения в тонкой кишке у этой группы больных, а также, возможно, обусловлено видовыми и штаммоспецифическими особенностями микрофлоры, контаминирующей тонкую кишку.

Таким образом, совершенно очевидно, что СИБР в тонкой кишке обладает рядом особенностей при разных фенотипах бронхиальной астмы и имеет собственную кривую водородного теста. Результаты сравнения основных клинко-лабораторных показателей у пациентов с аллергической БА в зависимости от наличия СИБР представлены в таблице 3.

Таблица 3. Основные клинко-лабораторные показатели больных аллергической бронхиальной астмой, $m \pm \sigma$

Показатель	АА-СИБР+, n = 30	АА-СИБР–, n = 15	p
Возраст больных, годы	41,40±12,49	45,10±12,92	0,08
ИМТ, кг/м ²	25,3±3,7	25,40±3,97	0,12
Анамнез, годы	20,06±10,20	18,8±8,6	0,37
IgE, МЕ/мл	348,40±110,16	237,1±103,51	0,006
IgA, МЕ/мл	1,18±0,29	1,24±0,11	0,146
IgG, МЕ/мл	13,40±1,60	14,05±1,62	0,156
Эозинофилы мокроты, ед.	7,40±3,03	3,06±1,55	0,0002
Эозинофилы крови, %	3,60±2,01	3,28±1,11	0,306
ОФВ ₁ , %	64,60±5,31	69,60±5,47	0,011

В подгруппе пациентов СИБР(+), имеющих аллергическую форму БА, выявлены статистически достоверно более высокие титры IgE по сравнению с СИБР(–) (348,40±110,16 МЕ/мл vs 237,10±103,51 МЕ/мл, **p<0,01**), уровень эозинофилов мокроты (7,40±3,03 ед. vs 3,06±1,55 ед., **p<0,001**), а также более выраженные изменения ОФВ₁ (64,60±5,31% vs 69,60±5,47%, **p<0,01**).

Результаты сравнения основных клинико-лабораторных показателей у пациентов группы неаллергической БА в зависимости от наличия СИБР представлены в таблице 4.

Таблица 4. Основные клинико-лабораторные показатели группы больных с неаллергической бронхиальной астмой, $m \pm \sigma$

Показатель	НА-СИБР+, n = 15	НА-СИБР–, n = 20	p
Возраст, годы	45,50±13,49	51,0±4,7	0,08
ИМТ, кг/м ²	27,30±4,62	25,4±3,2	0,12
Анамнез, годы	4,0±1,7	3,45±1,54	0,21
IgE, МЕ/мл	60,40±32,83	54,55±40,16	0,355
IgA, МЕ/мл	1,87±0,35	2,110±0,459	0,091
IgG, МЕ/мл	14,99±0,92	13,36±2,16	0,012
Эозинофилы мокроты, ед.	1,47±0,56	1,15±0,74	0,177
Эозинофилы крови, %	0,79±0,43	1,920±1,488	0,031
ОФВ₁, %	60,10±2,47	62,45±8,35	0,016

В группе пациентов с НА-СИБР(+) выявлены более выраженные нарушения вентиляционной функции легких. Снижение ОФВ₁ было статистически достоверным (60,10±2,47% vs 62,45±8,35%; $p < 0,05$).

Значения остальных лабораторных показателей на момент включения в исследование определялись в границах физиологических норм и не изменились после лечения и наблюдения за больными.

С целью лечения СИБР пациенты были разделены на две равные подгруппы. Подгруппа 1 для лечения СИБР (15 пациентов) получала рифаксимин 7 дней в дозе 800 мг/сут., подгруппа 2 (15 больных) – рифаксимин в той же дозе, с последующим приемом пробиотического препарата, содержащего: *Bifidobacterium bifidum* не менее 1×10^9 КОЕ; *Bifidobacterium longum* не менее 1×10^9 КОЕ; *Bifidobacterium infantis* не менее 1×10^9 КОЕ; *Lactobacillus rhamnosus* не менее 1×10^9 КОЕ, – по 1 капсуле 3 раза в сутки на протяжении 1 мес.

Нам удалось установить, что у пациентов, получавших комплексное лечение, состоявшее из базисной терапии для лечения бронхиальной астмы и терапии, направленной на нормализацию состава кишечной микрофлоры, при контрольном обследовании уровень IgE достоверно снизился по сравнению с исходными значениями.

Результаты динамики иммунного ответа пациентов (в общей группе) с аллергической БА на лечение СИБР представлены в таблице 5.

Таблица 5. Значения IgE в группе больных с аллергической бронхиальной астмой на фоне лечения

Показатель	СИБР+, n = 30		p	СИБР–, n = 15		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
IgE, МЕ/мл	348,40±110,16	249,00±89,38	<0,01	237,1±103,5	241,0±90,2	0,46

На фоне проводимой терапии рифаксимин у 10 больных (3,3%) из 30 было отмечено появление незначительной горечи во рту. Данные проявления не были выраженными, не требовали отмены препарата и купировались самостоятельно по окончании антибиотикотерапии.

По сравнению с исходными уровнем IgE в группе пациентов, не имеющих СИБР и получающих только базисную терапию, его снижения достигнуто не было.

В ходе лечения отмечено улучшение функции внешнего дыхания в обеих группах (табл. 6, рис. 7).

Таблица 6. Результаты сравнения основных показателей спирометрии до и после лечения СИБР в группе пациентов с аллергической бронхиальной астмой, %

Группы	ОФВ ₁ (1) и ОФВ ₁ (2)		ОФВ ₁ (2) и ОФВ ₁ (3)		ОФВ ₁ (1) и ОФВ ₁ (3)	
СИБР+	64,60±5,31	74,20±5,58	74,20±5,58	80,10±5,38	64,60±5,31	80,10±5,38
p	<0,001					
СИБР–	69,60±5,47	73,60±4,64	73,60±4,64	77,20±3,75	69,60±5,47	77,20±3,75
p	<0,05		<0,05		<0,001	

ОФВ₁ (1) – результаты до лечения, ОФВ₁ (2) – результаты через 2 нед. лечения, ОФВ₁ (3) – результаты через 4 нед.

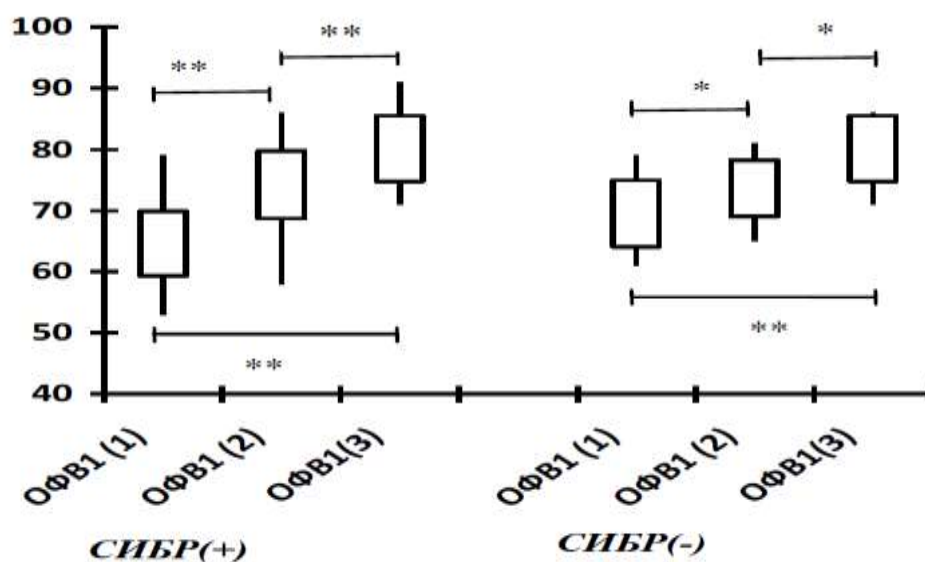


Рисунок 7. Показатели спирометрии до и после лечения в группе пациентов с аллергической бронхиальной астмой. *p<0,05, **p<0,001.

Такое изменение ФВД расценено нами, во-первых, как положительный результат от проводимой терапии в условиях стационара. И, во-вторых, может подтверждать вклад СИБР в развитие БА. Статистически более значимый прирост в показателях выявлен в группе после коррекции СИБР.

Из 30 пациентов с АА-СИБР(+) для лечения синдрома избыточного бактериального роста 15 человек получали терапию рифаксимином + пробиотик и 15 человек только

рифаксимин (табл. 7). Значения IgE в обеих группах до начала терапии были сопоставимы ($308,40 \pm 139,28$ МЕ/мл vs $368,5 \pm 95,3$ МЕ/мл; $p=0,13$).

Таблица 7. IgE (МЕ/мл) в группе пациентов АА-СИБР+ до и после лечения СИБР, $m \pm \sigma$

Лечение	До лечения	После лечения	p
Рифаксимин + пробиотик (n=15)	$308,40 \pm 139,28$	$192,5 \pm 60,5$	0,031
Рифаксимин (n=15)	$368,5 \pm 95,3$	$280,83 \pm 81,57$	0,011

Уровень IgE на фоне лечения СИБР достоверно снизился в обеих подгруппах. Кроме того, по результатам контрольного обследования было выявлено, что добавление к терапии пробиотического препарата привело к статистически значимому уменьшению аллергоспецифических IgE по сравнению с подгруппой, получавшей только рифаксимин (табл. 8).

Таблица 8. Значение IgE (МЕ/мл) у пациентов, принимавших рифаксимин и рифаксимин + пробиотик

Показатель	Рифаксимин + пробиотик, n=15	Рифаксимин, n=15	p
IgE	$192,5 \pm 60,5$	$280,83 \pm 81,57$	0,014

Таким образом, эффективная коррекция состава кишечной микрофлоры способствовала нормализации показателей иммунного ответа у пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы.

Значения основных лабораторных показателей исходно были в пределах физиологической нормы и не изменились после лечения и наблюдения за больными.

Проводимая терапия способствовала улучшению функции внешнего дыхания (табл. 9, рис. 8).

Таблица 9. Результаты сравнения основных показателей спирометрии в группе пациентов с неаллергической бронхиальной астмой, %

Группы	ОФВ ₁ (1) и ОФВ ₁ (2)		ОФВ ₁ (2) и ОФВ ₁ (3)		ОФВ ₁ (1) и ОФВ ₁ (3)	
СИБР+	60,10±2,47	75,60±4,91	75,60±4,91	82,80±4,85	60,10±2,47	82,80±4,85
p	<0,001					
СИБР–	62,45±8,35	67,40±8,66	67,40±8,66	68,60±8,44	62,45±8,35	68,60±8,44
p	0,113		0,36		<0,05	

ОФВ₁ (1) – результаты до лечения, ОФВ₁ (2) – результаты через 2 нед. лечения, ОФВ₁ (3) – результаты через 4 нед. лечения.

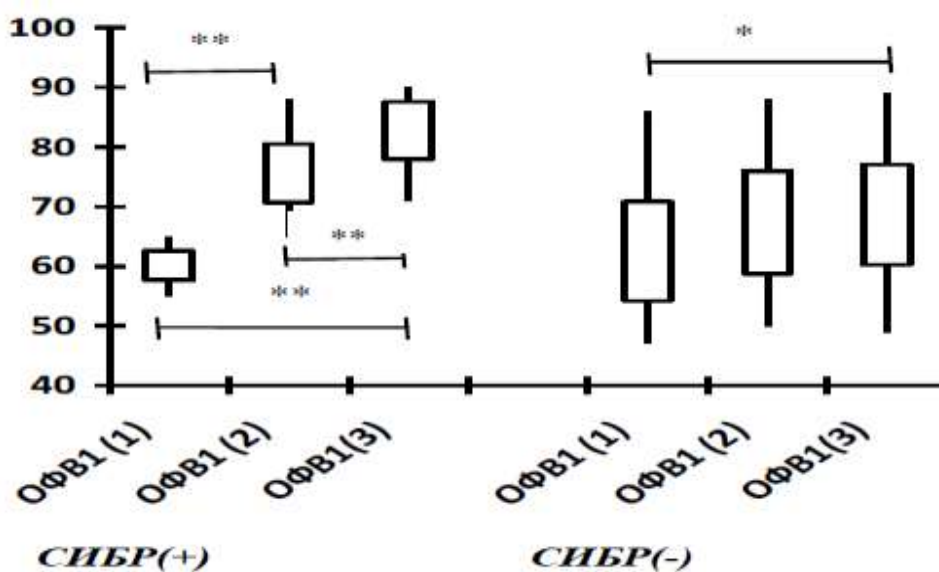


Рисунок 8. Показатели спирометрии до и после лечения в группе пациентов с неаллергической бронхиальной астмой. *p<0,05; **p<0,001.

Как и в группе пациентов с аллергической БА, после лечения СИБР на фоне стандартной терапии бронхиальной астмы у больных с неаллергической БА СИБР(+) была получена статистически достоверная разница по улучшению функции внешнего дыхания.

Эффективная коррекция состава кишечной микрофлоры у пациентов, имеющих СИБР, способствовала нормализации показателей иммунного ответа. Этот факт нашел отражение в

изменении характера течения заболевания при дальнейшем наблюдении за пациентами на протяжении последующего года.

Лечение СИБР в тонкой кишке способствовало уменьшению числа госпитализаций в среднем до 1–2 раз в год по сравнению с показателем до терапии – 2–3 раза ежегодно.

Из 45 пациентов с БА и СИБР после лечения синдрома избыточного бактериального роста госпитализация минимум 1 раз в год потребовалась 32 больным, что составило 71,1% по группе.

Периодичность госпитализаций больных, не имеющих СИБР, оставалась на исходном уровне (2–3 раза в год), стационарное лечение потребовалось 25 пациентам (71,5%).

Учитывая разные фенотипические формы БА (аллергическая и неаллергическая), наиболее интересным представляется отдельный анализ частоты госпитализаций в зависимости от фенотипа заболевания.

В группе АА-СИБР(+) в последующий год однократная госпитализация потребовалась только 19 пациентам (63% от общего числа больных группы АА-СИБР+). Из них 15 человек (79%) для лечения СИБР принимали только рифаксимин, а 4 человека (21%) – рифаксимин + пробиотик (рис. 9). Подтверждение статистической достоверности различия двух сравниваемых групп было получено с использованием точного критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона: точный критерий Фишера = 0,00002 ($p < 0,05$); критерий $\chi^2 = 17,37$ ($p < 0,001$).

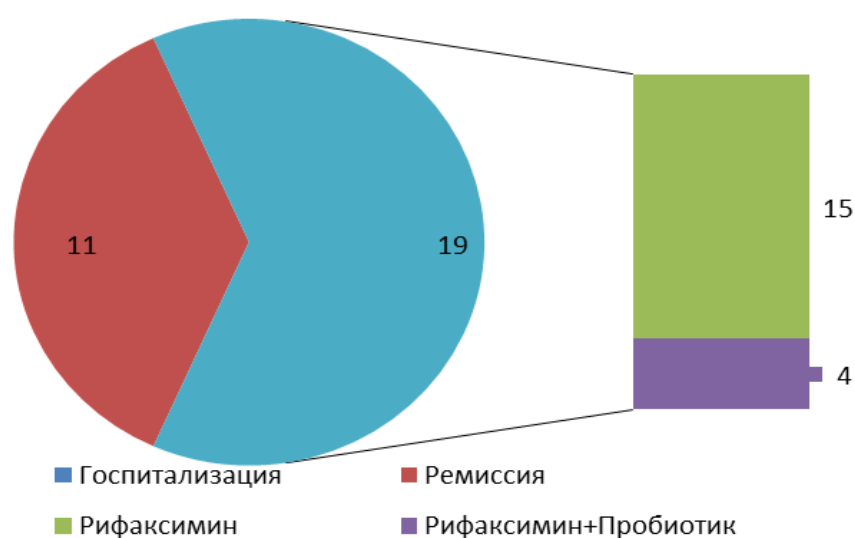


Рисунок 9. Течение аллергической бронхиальной астмы в последующий год наблюдения после лечения СИБР в тонкой кишке.

Из 15 человек, получавших рифаксимин, 1 пациент был госпитализирован через 5 мес. после лечения, 6 пациентов – через 6 мес., 5 пациентов – через 7 мес. и 3 пациента – через 8 мес.

Из 4 пациентов, получавших рифаксимин + пробиотик, 3 человека госпитализированы через 7 мес. и 1 пациенту стационарное лечение потребовалось только через 12 мес. (рис. 10).

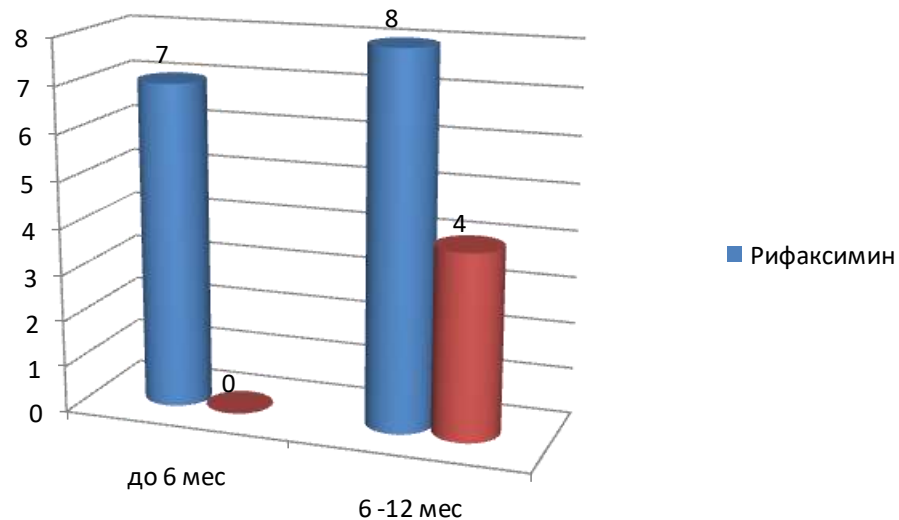


Рисунок 10. Количество пациентов с аллергической астмой, госпитализированных по месяцам в течение года в зависимости от проводимой терапии.

Таким образом, госпитализация в более ранние сроки (в течение первых 6 мес.) потребовалась пациентам, не получавшим в комплексной терапии пробиотический препарат (точный критерий Фишера = 0,00003, $p < 0,05$; критерий $\chi^2 = 18,00$, $p < 0,001$) и необходимость стационарного лечения в интервале 6–12 мес. у этих пациентов также была выше (точный критерий Фишера = 0,00135, $p < 0,05$; критерий $\chi^2 = 11,24$, $p < 0,001$).

11 пациентам (37% от общего числа больных группы АА-СИБР+) госпитализация в последующий год не потребовалась, все они для лечения СИБР получали пролонгированную терапию рифаксимином + пробиотик. Интересным фактом явилось то, что длительность анамнеза этих больных была несколько меньше – от 2 до 10 лет, и лишь у 1 пациента продолжительность заболевания составила 20 лет. Таким образом, пролонгированная терапия пробиотическим препаратом способствовала более длительной ремиссии заболевания у пациентов с менее длительным анамнезом бронхиальной астмы.

В группе пациентов с АА-СИБР(–), получавших по условиям исследования только базисную терапию, в последующий год наблюдения госпитализированы 2 раза и более 100% больных (15 человек).

В группе больных с неаллергической БА наблюдение за пациентами в течение года также выявило некоторую тенденцию к снижению частоты госпитализаций (в среднем с 2–3 до 1–2 раз в год).

Из группы НА-СИБР(+) в течение года были госпитализированы 13 больных (86% от общего числа больных данной группы) (рис. 11). Из них 5 человек (38,5%) в качестве лечения СИБР получали рифаксимин + пробиотик, а 8 (61,5%) – только рифаксимин. Статистически достоверных различий при сравнении не получено (точный критерий Фишера $p=0,2$; критерий $\chi^2 p=0,10$). Длительность анамнеза в этой группе варьировала от 2 до 7 лет.

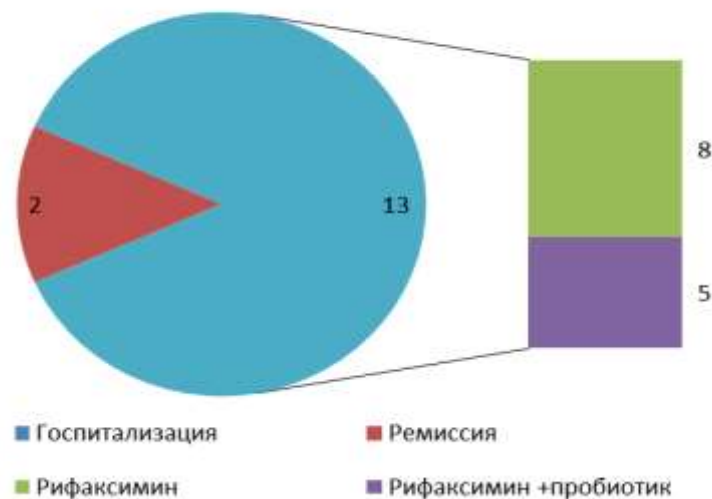


Рисунок 11. Течение неаллергической бронхиальной астмы в последующий год наблюдения после лечения СИБР.

Из 8 человек, получавших рифаксимин, 1 пациент был госпитализирован через 5 мес. после лечения, 2 пациента – через 6 мес., 2 пациента – через 7 мес. и 3 пациента – через 8 мес.

Из 5 пациентов, получавших рифаксимин + пробиотик, 2 человека госпитализированы через 6 мес., 2 пациента – через 7 мес. и 1 пациенту стационарное лечение потребовалась через 8 мес. (рис. 12).

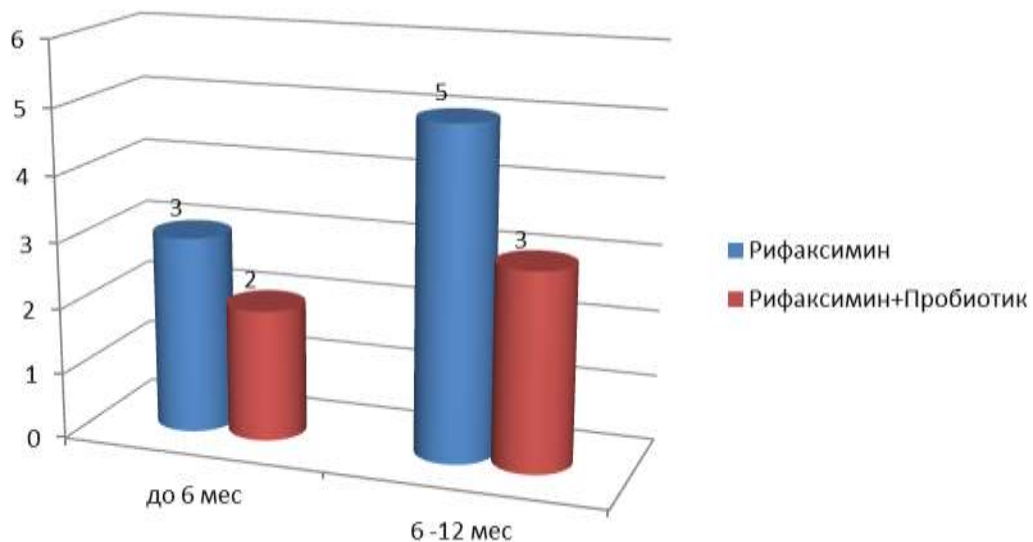


Рисунок 12. Количество пациентов с неаллергической астмой, госпитализированных по месяцам в течение года, в зависимости от проводимой терапии.

Исходя из полученных данных, частота госпитализации в течение первых 6 мес. не имела статистически достоверных различий в группах пациентов, принимавших и не принимавших в комплексной терапии пробиотический препарат (точный критерий Фишера = 0,43, $p > 0,05$; критерий $\chi^2 = 2,10$, $p = 0,14$). Необходимость стационарного лечения в интервале 6–12 мес. у этих пациентов также не различалась (точный критерий Фишера = 0,22, $p > 0,05$; критерий $\chi^2 = 2,50$, $p = 0,11$).

Лишь 2 пациентам (14% от общего числа больных группы НА-СИБР+) госпитализация в последующий год не потребовалась, все они для лечения СИБР получали пролонгированную терапию рифаксимином + пробиотик. Длительность анамнеза у них составила 1–2 года.

В подгруппе пациентов НА-СИБР–, получавших только базисную терапию, в последующий год госпитализировались 2 раза и более 50% пациентов (10 человек).

Таким образом, по нашим данным, СИБР в кишечнике чаще выявляется у больных с аллергической бронхиальной астмой и сопровождается более выраженным иммунным ответом. Коррекция состава кишечной микрофлоры способствует нормализации иммунологических показателей и тенденции к уменьшению частоты обострений заболевания. Выявление и своевременное лечение СИБР у больных с бронхиальной астмой может способствовать более благоприятному и контролируемому течению заболевания.

Выводы

1. СИБР, диагностируемый при помощи водородного дыхательного теста с лактулозой, у больных с аллергической бронхиальной астмой встречается значительно чаще, чем при неаллергической форме заболевания (67% vs 33%; $p=0,028$).
2. Клинические проявления СИБР часто бывают стертыми и не зависят от фенотипа бронхиальной астмы. В 40% случаев наблюдалось бессимптомное течение, 38% больных указывали незначительный метеоризм, 22% пациентов отмечали кашицеобразный стул 2–3 раза в день.
3. Анализ результатов водородного дыхательного теста позволил показать 2 типа водородных кривых, зависящих от фенотипа астмы и длительности анамнеза, что предположительно может быть связано с контаминацией тонкой кишки разной микробной флорой, в частности у лиц с выраженным аллергическим компонентом.
4. У больных с бронхиальной астмой прослеживается взаимосвязь СИБР с основными патогенетическими механизмами заболевания: при аллергической астме выявлены более высокие титры IgE ($p<0,01$), большое количество эозинофилов в мокроте ($p<0,001$), более значимые изменения ОФВ₁ ($p<0,01$); при неаллергической астме – только изменения ОФВ₁ ($p<0,01$).
5. Лечение СИБР одновременно с проводимой стандартной терапией бронхиальной астмы привело к достоверному снижению уровня IgE ($p<0,01$). Добавление к терапии пробиотика способствовало значимому уменьшению титра IgE ($p<0,01$) при исходно сопоставимых значениях IgE ($p=0,13$).
6. После лечения СИБР в последующий год наблюдения отмечено снижение частоты госпитализаций с 2–3 раз в год до 1–2 раз в год при обоих фенотипах заболевания. Пациенты с атопической астмой реже госпитализировались в случае лечения комбинацией рифаксимин + пробиотик и при длительности анамнеза до 10 лет ($p<0,05$). У больных с неаллергической астмой достоверных различий в эффективности пробиотика не выявлено ($p>0,05$).
7. Назначение пациентам без СИБР для лечения бронхиальной астмы только базисной терапии не изменило уровень IgE (в случае аллергической астмы) и не повлияло на частоту госпитализаций в последующий год при обоих фенотипах заболевания.

Практические рекомендации

1. Водородный дыхательный тест целесообразно использовать для массового обследования больных с бронхиальной астмой с целью верификации СИБР.

2. В случае выявления СИБР у пациента лечение необходимо проводить вне зависимости от наличия клинических проявлений.
3. Для коррекции СИБР целесообразно применение рифаксимины в дозе 800 мг/сут. сроком на 7 дней с последующим назначением мультиштаммового пробиотического препарата на 1 мес.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Zolnikova O., Komkova I., Potskherashvili N. et al. Application of probiotics for acute respiratory tract infections // **Ital. J. Med.** – 2018. – Vol. 12(1). – P. 32–38.
2. Ivashkin V., Zolnikova O., Potskherashvili N. et al. A correction of a gut microflora composition for the allergic bronchial asthma complex therapy // **Ital. J. Med.** – 2018. – Vol. 12(4). – P. 260–264.
3. Поцхверашвили Н.Д., Зольникова О.Ю., Трухманов А.С. и др. Синдром избыточного бактериального роста у больных бронхиальной астмой // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.** – 2018. – №28(4). – С. 47–54.

Список сокращений

АА – аллергическая астма

БА – бронхиальная астма

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

НА – неаллергическая астма

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с

ПСВ – пиковая скорость выдоха

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

ФВД – функция внешнего дыхания

АСТ (Asthma Control Test) – тест контроля над астмой

Ig – иммуноглобулин

GINA (Global Initiative for Asthma) – всемирная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы