

**федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)**

На правах рукописи

Поцхверашвили Нино Димитровна

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

Специальность: 14.01.04 – «Внутренние болезни»

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин

Москва – 2019

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	10
1.1. Микробиота кишечника (формирование)	10
1.2. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке как проявление нарушения состава микрофлоры	13
1.3. Бронхиальная астма и нарушения кишечной микрофлоры	20
1.4. Эффект пробиотиков в лечении аллергических заболеваний и бронхиальной астмы	30
Глава 2. Материалы и методы исследования	34
2.1. Характеристика больных	34
2.2. Методы исследования	38
2.2.1. Водородный дыхательный тест с лактулозой	43
2.2.2. Исследование функции внешнего дыхания с бронхолитической пробой	44
2.2.3. Статистические методы	45
Глава 3. Результаты собственных исследований	46
3.1. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных бронхиальной астмой	46
3.2. Частота развития и основные проявления синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных бронхиальной астмой	46
3.3. Эффективность лечения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных аллергической бронхиальной астмой	56
3.4. Эффективность лечения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных с неаллергической бронхиальной астмой	61
3.5. Влияние коррекции микрофлоры кишечника на течение	62

бронхиальной астмы в последующий год наблюдения	
Клинический пример 1	69
Клинический пример 2	71
Глава 4. Обсуждение полученных результатов	73
Выводы	83
Практические рекомендации	85
Приложение	86
Список сокращений	89
Список литературы	91

Введение

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 [31, 93–96, 160]. Итоги проведенной в рамках проекта работы привели к серьезному переосмыслению биологии человека и процессов развития многих социально-значимых заболеваний. Признано, что микробиом человека это уникальное сообщество микроорганизмов, присутствие которых опосредует целый ряд важных метаболических, иммунных и даже когнитивных процессов. Изменения состава кишечной микрофлоры может способствовать развитию целого спектра различных заболеваний, в том числе аллергических и иммунных, сахарного диабета, ожирения, аутизма и др. Имеющиеся результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что микробиота кишечника вносит значительный вклад в регуляцию и поддержание иммунного ответа органов бронхолегочной системы [68, 160, 171]. 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 [63, 85].

В ряде исследований подтверждена взаимозависимость изменений состава микрофлоры органов дыхания и желудочно-кишечного тракта при развитии бронхолегочных заболеваний [64, 103, 108, 123]. Обсуждается, что симбиотные бактерии и продукты их метаболизма влияют на важные аспекты иммунитета легких, в том числе на восприимчивость к аллергенам [109, 113, 134, 141]. В экспериментах на мышинных моделях показано, что применение антибактериальных препаратов в первые 3 недели жизни ухудшает течение аллергического воспаления дыхательных путей во взрослом возрасте [112, 141]. У мышей, лишенных бактерий кишечника, проявляется значительная

гиперчувствительность к воздействию аллергенов, увеличение числа Th-2 цитокинов и IgE [86]. Клинические исследования подтверждают корреляционную зависимость бактериального состава кишечной микробиоты в младенчестве и последующего развития БА [30, 75]. Низкое общее разнообразие микробиома толстой кишки в течение первого месяца жизни так же имеет связь с развитием астмы [75]. Уменьшение *Bifidobacteria* и увеличение числа *Clostridia* в толстой кишке в раннем детском периоде ассоциировано с развитием бронхиальной астмы в дальнейшем [112].

В связи с полученными данными перспективным и актуальным направлением является изучение микрофлоры кишечника у больных с бронхиальной астмой как потенциального источника развития иммунной интолерантности. Это новая область исследований, представляющих огромный интерес в разных областях медицины. Таким образом, все вышеперечисленное определяет актуальность изучения микрофлоры кишечника у пациентов с бронхиальной астмой.

Цель настоящей работы

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

Задачи исследования

1. Определить наличие синдрома избыточного бактериального роста у больных с бронхиальной астмой.
2. Изучить особенности клинического течения синдрома избыточного бактериального роста у больных с бронхиальной астмой.

3. Оценить влияние антибактериального и пробиотического препарата в составе комплексной терапии бронхиальной астмы на клиническую картину заболевания и частоту обострений в течение года.
4. Оценить взаимосвязь синдрома избыточного бактериального роста с основными патогенетическими механизмами развития бронхиальной астмы.

Научная новизна

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

Проведена сравнительная оценка эффективности применения в комплексной терапии БА антибактериального и пробиотического препарата, их влияния на купирование клинических симптомов, на уровень аллергического ответа (снижение иммуноглобулина Е), а также дальнейшее течение заболевания.

Практическая значимость

Практическая значимость работы состоит в том, что результаты этого исследования позволяют более дифференцированно подходить к лечению пациентов с БА. Результаты исследования позволяют разработать новые диагностические методики оценки риска, диагностики, лечения и прогноза социально-значимых заболеваний органов дыхания, что позволит сократить сроки временной нетрудоспособности пациентов, финансовые затраты на лечение путем сокращения сроков пребывания в стационаре. Доказана возможность использования водородного дыхательного теста для обследования больных с БА с целью верификации СИБР и определения необходимости проведения лекарственной терапии. Показано снижение частоты обострений БА после

коррекции имеющихся нарушений микрофлоры с помощью антибактериального и пробиотического препарата.

Внедрение в практику

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

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.).

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 индексируемых в электронных базах Scopus и/или Web of Science.

.

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 апробации 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.

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, болезни почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний. Диссертация соответствует формуле специальности и области исследований согласно пункту 12.

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.

Глава 1. Обзор литературы

В настоящее время большое внимание уделяется изучению микробиома человека и его возможной роли в развитии многих заболеваний. Имеются результаты, свидетельствующие о том, что изменение качественного и количественного состава микрофлоры может лежать в основе восприимчивости организма, хронизации и прогрессирования различных заболеваний, в том числе бронхиальной астмы, а также влиять на результативность проводимой медикаментозной терапии.

Наиболее интересным и привлекающим внимание исследователей является изменение состава микрофлоры кишечника при различных нозологических формах.

1.1. Микробиота кишечника (формирование)

В настоящее время известно, что желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) содержит большую по количеству, сложную и динамичную популяцию микроорганизмов, которые оказывают заметное влияние на здоровье человека [1, 17, 157].

Взаимосвязь кишечной микробиоты и ее хозяина играет ключевую роль в созревании иммунной системы, пищеварении, метаболизме, детоксикации, производстве витаминов, предотвращении адгезии патогенных бактерий и др. [57, 129].

Колонизация микроорганизмами начинается во время рождения и всецело зависит от способа родоразрешения. Результаты многих работ свидетельствуют в пользу того, что дети, рожденные при помощи кесарева сечения, подвергаются более высокому риску развития астмы и аллергических заболеваний. В качестве основных бактерий, колонизирующих кишечник, у них выявляют *Staphylococcus* и *Corynebacterium* [10, 27, 35, 115, 139]. Спектр бактерий младенцев, появившихся на свет естественным путем, представлен в основном *Escherichia coli*, *Shigella*,

Bacteroides и *Bifidobacterium* [28, 36, 103, 143]. Существует гипотеза, что возможное заселение бактериями происходит еще внутриутробно. Основанием для этого мнения послужило обнаружение небольшого сообщества бактерий, обитающих в плаценте [10, 27, 139]. Однако в данном вопросе исследователи заняли выжидательную позицию, поскольку пока нет убедительных доказательств, что эти бактерии достигают плода через плаценту [27, 135].

В течение первых лет жизни микробиотический состав организма меняется, становясь все более разнообразным [5, 36, 54]. Значимое влияние на микробную композицию оказывают регион проживания, особенности рациона, физическая активность, прием тех или иных лекарственных препаратов, возраст и пол [6, 29, 36, 53, 54, 59, 127]. К 3-летнему возрасту качественный и количественный состав микрофлоры становится стабильным, соответствуя микробному составу взрослого человека.

В 2011 г. опубликована работа европейских ученых из консорциума MetaHIT, в которой было показано существование трех типов микробных сообществ, названных энтеротипами [34]. Эти группы характеризовались преобладанием определенных бактериальных родов: основным в первом энтеротипе был род *Bacteroides*, во втором – *Prevotella*, в третьем доминировали представители *Firmicutes*, включая род *Ruminococcus* и *Faecalibacterium* [94].

Большинство бактериальных видов в кишечнике человека относятся к типам *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, в меньших количествах присутствуют представители *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Cyanobacteria* [94]. Основная, или резидентная, микрофлора кишечника представлена бифидо- и лактобактериями, бактероидами. Сопутствующая, или факультативная, флора содержит кишечную палочку, энтерококки и пептококки. Остаточная микрофлора представлена дрожжеподобными грибами, бациллами, клостридиями, протеом, которые могут появляться при различных патологических состояниях или применении некоторых лекарственных препаратов [94, 96]. В пристеночной флоре бактерий значительно больше, чем в просвете кишки.

Микробный состав тонкой и толстой кишки строго специфичен и отличается между собой, позволяя каждому микробному сообществу существовать изолированно [96]. В тонкой кишке бактерий значительно меньше, чем в толстой кишке, а доминирующая популяция представлена аэробами, значительно меньшую долю составляют строгие и факультативные анаэробы. Толстая кишка населена преимущественно анаэробами, в меньшем проценте – строгими факультативными аэробами [34, 50].

Комменсальная микробиота находится в постоянном взаимодействии с иммунной системой, обучая иммунные клетки реагировать на антигены. Макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, а также другие типы клеток, включая эпителиальные, находятся в тесном контакте с микробиотой, экспрессируя мембранные и внутриклеточные белки, распознающие антигены. Активация сигнала с вовлечением Toll-подобных рецепторов (TLR), лектинов С-типа, рецепторов домена нуклеотидной олигомеризации, ретиноевой кислоты и рецепторов, связанных с G-белками (GPR), происходит в ответ на микробные молекулы, включая флагеллин, липополисахарид, пептидогликаны, липотейхоевую кислоту, N-ацетилглюкозамин и двухцепочечную рибонуклеиновую кислоту [4, 120, 145]. Стимуляция различных подтипов GPR происходит в основном под влиянием основных метаболитов микрофлоры – короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) [140, 145]. Было идентифицировано по крайней мере три GPR, которые обладают способностью связываться с КЖК: GPR41 (или FFAR3), GPR43 (или FFAR2) и GPR109A [72]. Первые два активно экспрессируются на поверхности полиморфноядерных клеток и макрофагов. Высокое биологическое разнообразие микроорганизмов кишечника способствует адекватному производству КЖК, индуцирует иммунные регуляторные пути и способствует противовоспалительному ответу [32]. Напротив, низкое биологическое разнообразие микроорганизмов кишечника связано с уменьшением производства КЖК, что приводит к сдвигу в сторону Т-хелперов 2-го типа и формированию провоспалительного иммунного ответа [117].

Типы и соотношения бактерий, которые защищают от иммуноопосредованного заболевания, пока до конца не выяснены. В исследовании, проведенном канадскими учеными с участием более 300 детей, показано, что снижение относительной численности *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Rothia* и *Veillonella* в раннем детстве связано с ростом риска развития астмы, а повышенное соотношение *Enterobacteriaceae* и *Bacteriodes* ассоциируется с пищевой сенсibilизацией [33]. В других работах также прослеживается корреляция низкого разнообразия микробиома толстой кишки в младенчестве и развития бронхиальной астмы в детском возрасте [30, 107].

В работе Б. Финлей (B.Finlay) была показана связь между высоким содержанием *Faecalibacterium prausnitzii*, уменьшением уровней КЖК (а именно бутирата и пропионата) и развитием атопической экземы в разных возрастных группах [33].

Таким образом, кишечная микробиота активно участвует в процессе иммунных реакций, регулируя и формируя типы иммунного ответа.

1.2. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке как проявление нарушения состава микрофлоры

Распределение микроорганизмов в кишечнике неравномерное. Тонкая кишка в норме имеет очень малую бактериальную обсемененность [34]. Дистальные ее отделы (подвздошная кишка) являются переходной зоной между малыми популяциями аэробных бактерий проксимального отдела тонкой кишки и густонаселенными популяциями анаэробных микроорганизмов в толстой кишке [94, 96].

В проксимальных отделах тонкой кишки содержание бактерий в норме не превышает 10^3 – 10^4 КОЕ/мл. По данным исследования еюнального аспирата, в соответствии с определенными энтеротипами могут преобладать *Prevotella*,

Ruminococcus или *Bacteroides* [34]. Наличие этих микроорганизмов не зависит от возраста, индекса массы тела и пола [50].

Нарушение качественного и количественного состава микрофлоры тонкой кишки при увеличении числа нормальных и/или условно-патогенных бактерий способствует развитию СИБР. Общепринято, что при избыточном бактериальном росте в аспирате тонкой кишки выявляется $>10^5$ КОЕ/мл нормальных и/или условно-патогенных бактерий [43, 45].

Существует ряд защитных механизмов, предотвращающих развитие СИБР. Это в первую очередь секреция соляной кислоты в желудке, перистальтика кишечника, адекватное функционирование илеоцекального клапана, наличие иммуноглобулинов в слизистой оболочке кишки, а также бактериостатические свойства секретов поджелудочной железы и желчи [13, 38, 52].

Причины развития СИБР могут быть совершенно разными и не всегда полностью понятными [13, 14, 17, 67, 83, 142]. Большинство авторов склонны полагать, что это сложное взаимодействие множества факторов, включающее нарушения переваривания пищи, изменения пассажа внутрипросветного содержимого и иммунологической реактивности организма, а также возможное ятрогенное воздействие (антибиотики, системные глюкокортикостероиды и др.) [64, 83, 142]. Наиболее распространенными причинами развития СИБР являются: изменение перистальтической функции кишечника; снижение бактерицидности кишечного содержимого в результате ахлоргидрии и билиарной недостаточности; нарушение функции илеоцекального клапана в результате воспалительных процессов, опухолей, после хирургических вмешательств [51, 136, 142].

Общая распространенность СИБР в популяции неизвестна. По мнению многих экспертов, наличие его в целом недооценено [83]. Этому есть несколько причин. Во-первых, некоторые пациенты не обращаются за медицинской помощью или отсутствует возможность инструментальной диагностики. Во-вторых, течение СИБР может быть бессимптомным или иметь неспецифические проявления. И наконец, все симптомы могут быть интерпретированы только с позиций основного заболевания, приводящего в итоге к СИБР.

Данные литературы по распространенности СИБР при разных заболеваниях существенно различаются [2, 14, 83, 142]. Среди здоровых лиц, участвующих в группах контроля в клинических исследованиях, избыточный бактериальный рост обнаруживается в 0–20% случаев [83]; среди больных целиакией – в 9–55%, при болезни Крона – в 25%, язвенном колите – в 81%, синдроме раздраженного кишечника – до 78%. СИБР выявляется при склеродермии у 43–55% больных, сахарном диабете – у 8–44%, гипотиреозе – у 54%, паркинсонизме – у 54%; у пациентов с гастрэктомией – в 65% случаев, илеоцекальной резекцией – в 32%. На фоне терминальной стадии почечной недостаточности зарегистрировано 36% случаев, у пациентов с циррозом печени – до 50%. Кроме того, СИБР был обнаружен у лиц, страдающих ожирением (17–41% случаев) и мышечной дистрофией (65%) [7, 14, 17, 83, 142].

Данных по СИБР в тонкой кишке при бронхиальной астме в литературе нам не встретилось. Существует ряд исследований, в которых авторами были предприняты попытки изучить микробный профиль кишечника у пациентов с БА, речь об этом пойдет ниже.

Чаще выявляют преимущественно аэробные и анаэробные бактерии (до 10^{10} КОЕ/мл). Как правило, это *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, анаэробы (бактероиды, бифидобактерии, эубактерии, клостридии), аэробы (стрептококки, стафилококки, энтеробактерии, лактобактерии) и грибы [43]. Эти бактерии при СИБР могут нарушать важные ферментативные, абсорбирующие и метаболические процессы в организме. Установлено, что измененный микробиотический состав способствует развитию морфологических изменений структуры тонкой кишки [90] с прогрессированием микроскопических воспалительных реакций собственной пластинки слизистой оболочки, что, по данным С.М. Ноог и соавт., приводит к атрофии ворсин, отличной от атрофии при целиакии [90]. Опубликованы результаты исследования тонкой кишки, проведенного при помощи капсульной эндоскопии. У части пациентов с СИБР выявлены эрозивные, а в некоторых случаях – язвенные поражения слизистой оболочки тонкой кишки [90].

Многочисленные наблюдения свидетельствуют в пользу того, что поврежденная слизистая оболочка тонкой кишки приводит к большому количеству нежелательных явлений. В первую очередь это связано с увеличением ее проницаемости вследствие нарушения межклеточных контактов [16, 61, 70, 130, 131].

В настоящее время насчитывается около 40 различных белков, как мембранных, так и цитоплазматических, ответственных за плотные межклеточные контакты [12, 20, 21].

Среди группы мембранных белков наиболее изучены семейства клаудинов и окклюдинов, среди цитоплазматических белков активное внимание исследователей привлекают группы белков зонулинов [12]. Интерес к изучению этих молекул совершенно очевиден. Являясь физиологическими модуляторами плотных контактов, они участвуют в транспорте молекул и, следовательно, влияют на формирование баланса иммунного ответа и толерантности [71]. Установлено, что плотные контакты могут быть мишенью для различных бактериальных патогенов, например *Clostridium perfringens*, *Helicobacter pylori* и многих других и способствовать формированию «проникающей кишки» («leaky gut») [76, 149]. На этом фоне транслокация липополисахаридных комплексов бактерий вызывает активацию Toll-подобных рецепторов эпителиальных клеток, активируя каскады иммунных реакций [76].

Измененный микробный пейзаж может способствовать развитию дефицита витамина B₁₂ за счет конкурирующего потребления его анаэробными микроорганизмами. Бактерии могут метаболизировать внутрипросветные белки в тонкой кишке, что, в свою очередь, способствует дефициту протеинов, а также чрезмерному производству аммиака. Использование деконъюгированных желчных кислот микроорганизмами приводит к развитию мальабсорбции и дефициту жирорастворимых витаминов. Так, например, образование большого количества литохолевой кислоты может приводить к нарушению абсорбции жиров и оказывать энтеротоксичное действие [3, 70, 77, 130, 132]. На фоне чрезмерного роста бактерии продуцируют различные токсичные агенты,

стимулируя выработку провоспалительных цитокинов, оказывающих системные эффекты [61]. Этими агентами являются аммиак, D-лактат, эндогенные бактериальные пептидогликаны и др. [61]. По мнению J. Vanderhoof и соавт., в ряде случаев СИБР ассоциирован с эндогенным продуцированием этанола, возможно синтезируемым *Candida albicans* и *Saccharomyces cerevisiae* [161]. Этот факт подтвержден в опубликованной в 2010 г. работе, где после успешного лечения СИБР этанол в сыворотке крови не определялся [161].

Клинические проявления СИБР неспецифичны. Чаще всего встречаются боль в животе, метеоризм, снижение массы тела, синдром мальабсорбции, нарушение моторики кишечника с запорами или диареей. Диарея в этом случае может носить как осмотический (купируется или снижается после 24–48-часового голодания), так и секреторный характер (вследствие деконъюгации желчных кислот, после голодания не купируется). В литературе описано снижение уровней витаминов группы В (B_{12} , B_1 , B_2 , B_3), возникновение хейлитов, глосситов, дерматитов на фоне СИБР [45, 83, 135, 142].

СИБР может протекать бессимптомно [7, 45, 84, 132, 169]. «Золотым стандартом» для диагностики данного синдрома считается исследование аспирата содержимого тонкой кишки. Однако применение этого метода в клинической практике ограничено в связи с его инвазивностью и высокой стоимостью. По мнению R. Quea и соавт., аспирация содержимого тонкой кишки может проводиться у очень небольшого числа больных при неэффективной терапии или повторных отрицательных результатах дыхательного теста с разными субстратами, в сочетании с неспецифическими желудочно-кишечными симптомами, признаками мальабсорбции и воспалительными процессами, которые могут быть обусловлены бактериальной транслокацией [7, 134]. Следует учитывать возможность получения ложноотрицательных результатов при избыточном росте облигатных анаэробов. Кроме того, культивирование аспирата тонкокишечного содержимого позволяет верифицировать только часть микробов (по разным оценкам до 20%) по сравнению с геномными методиками [45].

Из неинвазивных методов для диагностики СИБР, используемых в клинической практике, достоверным и доступным для исследования является водородный дыхательный тест. Данный метод с углеводсодержащими субстратами (лактолоза, глюкоза, ксилоза) основан на способности толстокишечных бактерий метаболизировать различные вещества с последующей регистрацией в выдыхаемом воздухе их метаболитов – водорода (H_2) и/или двуокиси углерода (CO_2), метана (CH_4). Появление метаболитов этих веществ в выдыхаемом воздухе раньше, чем они достигают толстой кишки, является маркером наличия СИБР [135]. Считается, что водородный дыхательный тест с глюкозой является более точным для диагностики избыточного бактериального роста [15, 60, 110, 138]. Его чувствительность составляет 62,5%, а специфичность – 82% (диагностическая точность – 72%). Тест с лактулозой обладает чувствительностью 52% и специфичностью 86% (диагностическая точность – 55%) [133].

В литературе приводятся данные по ограничению использования дыхательных тестов [135, 152]. Так, А. Gasbarrini и соавт. считают, что у 8–27% лиц не наблюдается достаточного уровня продукции H_2 их интестинальной микрофлорой и больше вырабатывается CH_4 [78]. В опубликованной ими работе показано, что *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Enterococci*, *Serratia* и *Pseudomonas* spp. не продуцируют H_2 [78]. Таким образом, анализ только H_2 может пропустить избыточный рост не- H_2 -продуцирующих бактерий и привести к ложноотрицательному результату [78].

Комбинация водородного дыхательного теста с одновременным дыхательным тестом с D-ксилозой, а также водородно-метановый дыхательный тест с лактулозой увеличивают чувствительность неинвазивной диагностики СИБР [45, 83]. В качестве диагностических особенностей интерпретации результатов дыхательного теста следует учитывать появление так называемых «пиков» увеличения концентрации водорода. В литературе описано возникновение двух пиков прироста водорода в выдыхаемом воздухе: так называемые ранний и поздний пики или, соответственно, тонкокишечный и

толстокишечный. Ряд авторов склонны интерпретировать это как индивидуальную особенность моторики кишки пациента и, возможно, изменчивость частоты дыхания в период проведения исследования. Таким образом, в задачи исследователя входит четко и очень подробно проинструктировать пациента о правильности подготовки к исследованию и соблюдении диеты. Необходимо в течение 24 ч до исследования соблюдать диету с низким содержанием клетчатки, а накануне вечером действует полный запрет на прием углеводной пищи (хлеб, макаронные изделия и др.). Запрещается использовать ополаскиватели рта с антибактериальным эффектом. Непосредственно перед процедурой (минимум за 2–3 ч) следует воздержаться от курения и физических нагрузок (из-за возможной гипервентиляции). Необходимо также уточнить у пациента факт приема антибиотиков и слабительных средств [78, 113].

Существуют разные рекомендации касательно оптимальной длительности дыхательного теста и значений, определяющих положительный результат пробы. Очевидно, что особенности перистальтики кишки каждого пациента могут повлиять на конечный результат, дав ложноотрицательный или ложноположительный результат [45, 78, 83, 111, 135, 136]. В целом данные исследований необходимо интерпретировать с осторожностью, учитывая клиническую картину основного заболевания.

Лечение СИБР должно быть направлено на все значимые факторы, играющие важную роль в развитии этого состояния. С этой целью чаще всего назначают антибактериальный препарат рифаксимин, который представляет собой невсасывающийся антибиотик и обладает рядом преимуществ для лечения больных СИБР, в том числе во многих исследованиях обсуждается хорошая переносимость препарата и крайне низкое развитие резистентности. Препарат назначается в дозе от 800 до 1600 мг/сут. на 7–10 дней [21, 136, 142, 146]. При необходимости могут быть назначены препараты других групп, таких как метронидазол (20 мг/кг/сут.), норфлоксацин (800 мг/сут.) [21, 136, 142].

В целом антибиотикотерапия дает хорошие результаты, и контрольные анализы демонстрируют нормальный дыхательный тест в 50–100% случаев [146]. Некоторые авторы также сообщают о возможности рецидива СИБР у 44% пациентов по прошествии 9 мес. после эффективной терапии рифаксимином [118]. По данным литературы, риск рецидива возможен у лиц старшей возрастной группы (отношение рисков 1,1), а также у пациентов, перенесших аппендэктомию (отношение рисков 5,9) [118]. В связи с этим некоторые исследователи склоняются тому, что лечение антибиотиками должно сопровождаться последующим пролонгированным приемом пробиотиков, содержащих *Lactobacillus* spp., или пребиотиков (например, лактулоза) [40, 81, 136, 146]. Для оценки ответа на терапию некоторыми авторами рекомендуется анализировать динамику симптомов и клинико-лабораторных результатов исследования (например, концентрация витамина В₁₂ в сыворотке крови, уровень белка, а также изменение массы тела и т.д.) [136].

В недавнем прошлом состояние микрофлоры кишечника оценивали культуральными методами, проводя посев кала [67]. В настоящее время эта методика признана неинформативной, значительно уступающей по своей диагностической ценности молекулярным методам диагностики [67].

Гетерогенность проявлений СИБР подчеркивает его патогенетическую значимость в развитии различных нозологических форм большого спектра патологий. В большинстве случаев возникает замкнутый круг: заболевание осложняется СИБР, который, в свою очередь, напрямую или опосредованно ухудшает и утяжеляет течение основного заболевания.

1.3. Бронхиальная астма и нарушения состава кишечной микрофлоры

В настоящее время БА страдает около 300 млн человек во всем мире, и распространенность ее продолжает неуклонно расти во всех возрастных группах [24, 25, 155]. Социально-экономическая значимость БА велика, особенно по причине нетрудоспособности больных и их частых госпитализаций [22–24].

БА – сложное гетерогенное заболевание, в основе которого лежит хронический воспалительный процесс, приводящий к гиперреактивности бронхов и бронхиальной обструкции.

Развитие и течение БА, а также ответ на проводимую терапию во многом подвержены влиянию генетических факторов и регулируются транскрипционными факторами GATA-3 (Th2) и T-bet (Th1) [18, 155]. Наряду с этим быстрый рост распространенности заболевания означает, что окружающая среда имеет немаловажное значение для развития его фенотипических проявлений [11, 18, 155]. Аллергическая и неаллергическая астма, БА с поздним дебютом и фиксированной обструкцией дыхательных путей, аспириновая астма и астма физических усилий, а также БА у больных с ожирением отличаются по своим клинико-лабораторным характеристикам и подходам к проводимой медикаментозной терапии [18, 24].

Воспалительная реакция при БА сопровождается выработкой медиаторов воспаления, активацией тучных клеток, эозинофилов, естественных киллеров и Т-хелперов 2-го типа. В настоящее время изучено более 100 разнообразных медиаторов [11, 18, 37], приводящих к повышенной секреции Th2-цитокинов (IL-4, -5 и -13) и продукции аллергенспецифического IgE [11, 64, 116]. Профиль воспалительных клеток в индуцированных образцах мокроты позволяет выявить разные фенотипы воспаления: преимущественно эозинофильный фенотип, нейтрофильный фенотип воспаления и пауци-гранулоцитарный (с отсутствием нейтрофилов и эозинофилов, с нормальным уровнем протеолитических ферментов и эластазы в мокроте) [11, 37].

Основными регламентирующими документами по диагностике и лечению БА в настоящее время являются резолюция мировых экспертов, отраженная в документах GINA (Global Initiative for Asthma) [155], а также национальные рекомендации Российского респираторного общества [24]. Согласно этим документам, принципы терапии БА требуют соблюдения ступенчатого подхода.

Суть ступенчатой терапии заключается в увеличении или снижении объема лекарственного воздействия в зависимости от контроля течения заболевания, а также наличия или отсутствия факторов риска.

Согласно современным европейским и отечественным рекомендациям [24, 155], у пациентов с интермиттирующей астмой проводится терапия первой ступени, которая подразумевает назначение β_2 -агонистов короткого действия по потребности или комбинации β_2 -агониста короткого действия и ипратропия бромиды. Могут обсуждаться варианты назначения низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). В случае развития легкой персистирующей астмы назначается терапия второго ряда (вторая ступень): низкие дозы ИГКС, или антагонисты лейкотриеновых рецепторов, или низкие дозы теофиллина. Дальнейшее прогрессирование заболевания с развитием персистирующей бронхиальной астмы требует третьей ступени лечения, состоящей из низких, средних или высоких доз ИГКС/длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА), комбинации низких доз ИГКС с антилейкотриеновыми препаратами (теофиллин). В случае тяжелого персистирующего течения астмы предусмотрено проведение четвертой ступени терапии: средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА. К лечению возможно добавить тиотропия бромид или высокие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат либо высокие дозы ИГКС + теофиллин замедленного высвобождения. Пятая ступень подразумевает, что пациенты с неуклонно прогрессирующим течением заболевания должны находиться под постоянным диспансерным контролем и в качестве дополнительной терапии им могут быть назначены тиотропий, омализумаб, низкие дозы оральных ГКС [24, 155].

Основная задача такого подхода к терапии БА заключается в необходимости достижения контроля над течением заболевания вне зависимости от его тяжести. Уровень контроля астмы представляет собой динамичный критерий, являясь основной и предпочтительной целью современной медикаментозной терапии [155]. Контролируемое заболевание, как правило, не доставляет пациенту особого беспокойства и позволяет вести привычный образ

жизни. Для достижения этой цели большое внимание уделяется самоконтролю со стороны пациентов, в том числе с использованием различных анкет и опросников: АСТ (Asthma Control Test), АТАQ (Asthma Therapy Assessment Questionnaire) и АСQ (Asthma Control Questionnaire) [22, 41, 124, 128, 155, 162]. Многочисленные исследования, проведенные на больших популяциях пациентов, свидетельствуют о высоком уровне согласованности между клинической симптоматикой заболевания, мнением врача об эффективности проводимой терапии и результатами, полученными в ходе использования опросников по контролю над астмой [124, 155, 162].

В последние годы наибольшую популярность среди опросников завоевал АСТ-тест. Его особенностью является балльная система подсчета и интерпретации результатов [124, 155, 162], что, наряду с простотой заполнения, позволяет четко улавливать изменения в контроле заболевания и оптимизировать проводимую лекарственную терапию. Имеющиеся в литературе дискуссии по поводу возможной субъективной оценки больными своего самочувствия при заполнении опросника АСТ не выдержали проверки временем. Большое количество исследований, анализирующих результаты теста, свидетельствуют в пользу того, что опросник обеспечивает простой и достоверный мониторинг симптомов у пациентов. На сегодняшний день он регламентирован для использования у больных с БА согласно рекомендациям мировых и отечественных экспертов [18, 24, 26, 155].

БА привлекает внимание ученых не одно десятилетие. В настоящее время большое число научных исследований направлены на изучение роли микробиоты в возникновении и прогрессировании заболевания.

Показано, что воздействие микробов на раннем этапе жизни является критическим фактором в развитии всех аллергических заболеваний, в том числе БА [79]. Это привело к разработке так называемой гигиенической гипотезы [153], предполагающей, что чрезмерная чистота и снижение воздействий возбудителя приводят к неадекватному иммунному ответу [153]. Использование антибиотиков в раннем возрасте аналогичным образом, по мнению большинства

исследователей, связано с аллергической сенсibilизацией и гиперреактивностью дыхательных путей [166]. Этот факт подтвержден и во многих экспериментальных исследованиях, выполненных на мышинных моделях. Установлено, что применение антибактериальных препаратов в первые 3 нед. жизни ухудшало течение аллергического воспаления дыхательных путей у лабораторных животных во взрослом возрасте [141]. Группе авторов под руководством Т. Herbst удалось выявить у стерильных животных (лишенных бактерий кишечника) значительную гиперчувствительность к воздействию аллергенов, сопровождающуюся увеличением числа Th2-цитокинов и IgE [55, 86, 154].

Эпидемиологические исследования выявили корреляции между изменениями в составе кишечных бактериальных сообществ и развитием аллергии [16, 30]. Большое значение в развитии аллергической сенсibilизации отводится снижению *Lactobacilli*, *Bacteroidetes* и *Bifidobacteria* и увеличению бактерий *Coliform*, *Clostridia* и *Enterococci* [42, 158, 164].

В работе М. Kalliomäki показано, что у детей с БА прослеживается высокая распространенность некоторых видов *Clostridium difficile* и низкое содержание *Bifidobacterium* в составе кишечной микрофлоры. Во взрослой популяции результаты исследований также подтверждают, что у субъектов, страдающих аллергией и астмой, по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдаются изменения в уровнях полезных и потенциально вредных бактерий. Анализ конкретных бактериальных групп позволил А. Nevia и соавт. обнаружить у пациентов с астмой значительно более низкие уровни бифидобактерий в целом и *B. adolescentis* в частности [87].

Стремительно развивающиеся экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют в пользу того, что микробиота кишечника оказывает существенное влияние на регуляцию и поддержание иммунного ответа в легких. Механизм этих реакций представляет собой сложное взаимодействие множества факторов. Так, например, установлено, что сигналы, передаваемые от синантропных бактерий и продуктов их метаболизма, могут взаимодействовать с

TLR, индуцировать эффекторные функции ядерного фактора транскрипции (NF- κ B), оказывать влияние на дендритные клетки (ДК), регуляторные лимфоциты (T-reg), хемокины, цитокины [140]. Каскады запускаемых микрофлорой реакций могут быть определяющими для типа иммунного ответа бронхолегочной системы [163] (рис. 1).

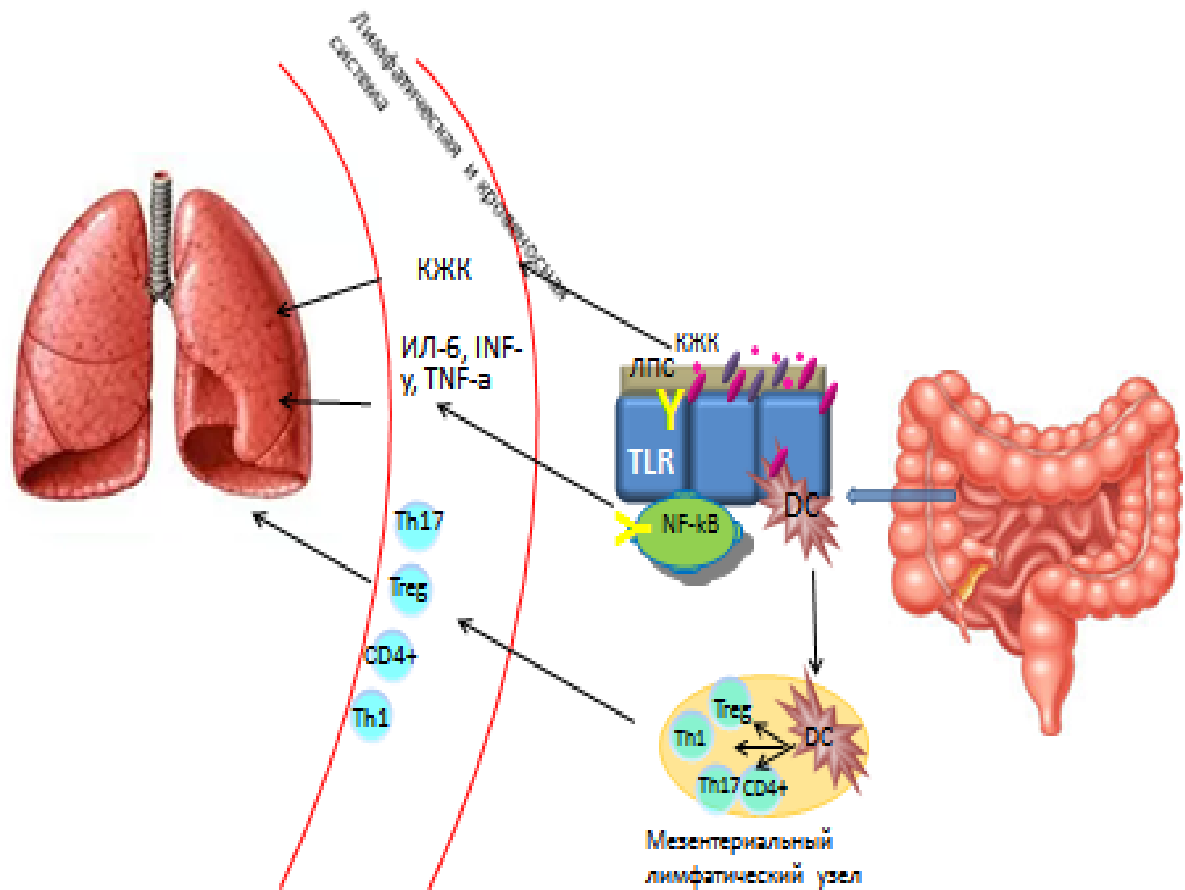


Рисунок 1. Модель взаимодействия микрофлоры желудочно-кишечного тракта и иммунологического ответа в легких. Бактерии кишечника активируют Toll-подобные рецепторы (TLR), ядерный фактор транскрипции (NF-κB), дендритные клетки (DC), модулируя активность Т-reg-лимфоцитов и различных регуляторных цитокинов (ИЛ-10, TNF-α, INF-γ, ИЛ-6). Короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) взаимодействуют с эпителиальными и иммунными клетками, способствуя иммунному ответу.

В литературе большое внимание уделяется влиянию бактериальных метаболитов, а именно КЖК, на формирование иммунного ответа. Механизм, с помощью которого КЖК уменьшают гиперреактивность дыхательных путей, до конца не выяснен. В одних работах показано, что КЖК оказывают свое влияние путем модуляции деятельности ядерного фактора транскрипции и фактора некроза опухоли α . В других исследованиях сделан акцент на том, что КЖК уменьшают стимуляцию рецепторов распознавания антигенных структур (PPR – pattern recognition receptors) [140, 145]. А. Trompette и соавт. обнаружили, что содержание в рационе ферментируемых пищевых волокон повлияло на состав микрофлоры кишечника у лабораторных мышей, изменив соотношение бактерий *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, и увеличило концентрацию КЖК, в частности пропионата [159]. Мыши, получавшие диету с высоким содержанием клетчатки, были защищены от аллергических реакций [159]. Интересное исследование опубликовано группой авторов под руководством В.Р. Ganesh и J. Versalovic [66, 75]. В своей работе они продемонстрировали взаимодействие КЖК с G-протеин-связывающими рецепторами нейтрофилов. Обнаружено, что при стимуляции GPR43-рецепторов уровень эозинофилов и явления бронхообструкции принципиально меньше по сравнению со стимуляцией GPR41. По мнению исследователей, это связано с повышением продукции провоспалительных медиаторов [75, 99]. Еще один механизм действия КЖК, описанный в литературе, – это стимуляция CD4+Foxp3 регуляторных клеток, приводящая к уменьшению продукции провоспалительных цитокинов и модулированию иммунного ответа в сторону Т-хелперов 1-го типа.

Также было показано влияние КЖК на изменение уровня цитокинов и ослабление экспрессии CD-маркеров на поверхности тканеспецифических дендритных клеток [117]. Ослабление экспрессии костимулирующих молекул (CD80, CD86, CD40), по мнению авторов, приводило к изменению способности ДК взаимодействовать с регуляторными Т-клетками (T-reg).

Ряд исследований свидетельствует о том, что микробиота кишечника участвует в метаболизме (ферментации) такого важного медиатора аллергических

реакций, как гистамин [39, 150]. В тех случаях, когда бактерии, продуцирующие гистамин, превосходят по количеству типы бактерий, разрушающие гистамин, может происходить рост количества гистамина [106, 150]. В условиях измененной слизистой оболочки кишки не продуцируются в достаточном количестве ферменты гистаминаза и диаминооксидаза, метаболизирующие гистамин, что на фоне повышенной проницаемости кишки приводит к всасыванию большого количества гистамина, усиливая (возможно, у части больных) явления бронхоспазма (рис. 2).

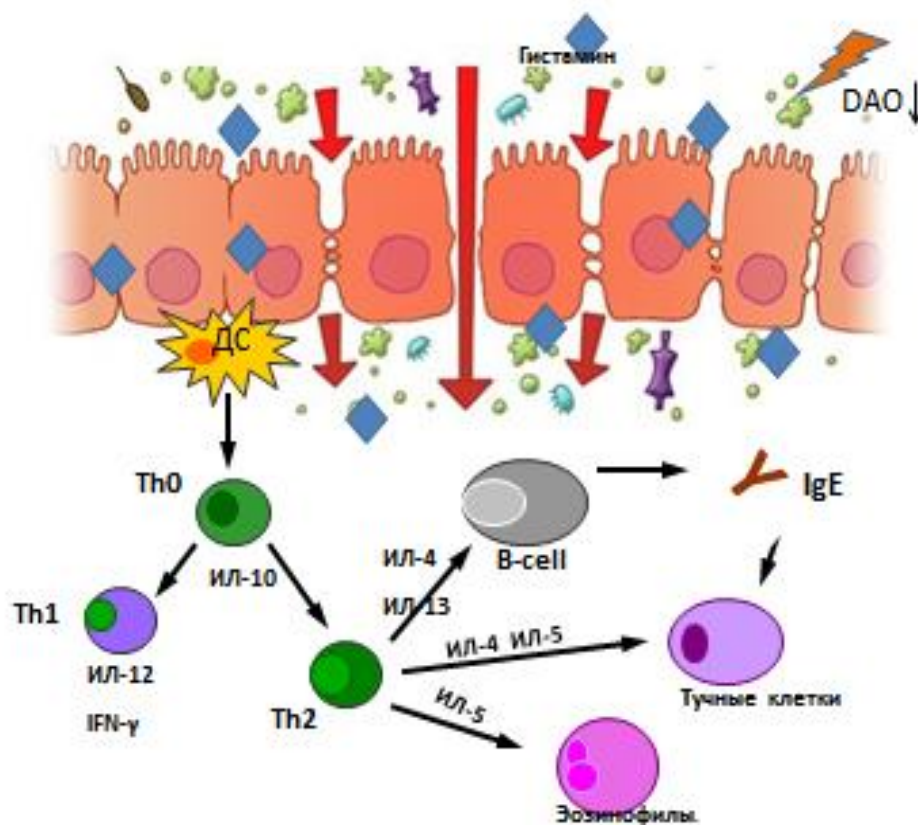


Рисунок 2. Модель иммунного ответа при развитии СИБР. Снижение экспрессии белков плотных контактов и повышение кишечной проницаемости способствуют активации Th2-клеток; снижение диаминооксидазы приводит к изменению метаболизма гистамина, усиливая (возможно, у части больных) бронхоспазм.

Наряду с этим имеются данные, что у пациентов с БА снижена активность фермента гистамин-N-метилтрансферазы, являющегося основным ферментом катаболизма гистамина в эпителии бронхов. Этот фермент является цитозольным протеином, действие которого реализуется внутриклеточно. Указанные ферменты не конкурируют между собой за гистамин (диаминоксидаза и гистамин-N-метилтрансфераза) и не могут компенсировать друг друга, поэтому общий катаболизм гистамина значительно снижается, при этом в организме его уровень повышается [19, 150].

Изменения вентиляции и перфузии в легких, возникающие при БА, вносят дополнительный вклад в нарушение состава микрофлоры. Снижение выведения CO_2 и H_2 из организма может вызывать смещение окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды (Eh), влияющего на интенсивность размножения различных групп микроорганизмов и направленность вызываемых ими биохимических процессов [119]. Известно, что облигатные анаэробы развиваются при низком значении Eh (0–14), факультативные анаэробы – при Eh 0–30, аэробные микроорганизмы – Eh 11–35, микроаэрофилы – Eh 10–20 [144]. Таким образом, нарушение вентиляционно-перфузионных отношений усиливает дестабилизацию микробного сообщества, способствуя активному росту условно-патогенных анаэробов, а в некоторых случаях, возможно, является триггером этого процесса, способствуя прогрессированию микробиотических сдвигов в кишечнике [171].

В литературе приводятся данные о том, что микробиота кишечника взаимосвязана с естественными биоритмами человека [119]. X. Liang и соавт. на экспериментальной мышинной модели удалось показать взаимосвязь ритмичности таксономического изобилия фекальной микробиоты в период сна и бодрствования. Авторы также говорят о том, что микробиота кишечника может изменять циркадные ритмы человека, влияя тем самым на производство таких нейротрансмиттеров, как серотонин, допамин, мелатонин [119]. В работе J.E. Gibbs изучалась взаимосвязь циркадных ритмов и иммунного ответа в

бронхолегочной системе, а также влияние на терапевтический эффект глюкокортикостероидов [80].

1.4. Эффект пробиотиков в лечении аллергических заболеваний и бронхиальной астмы

Обширные экспериментальные и клинические исследования по изучению возможного применения пробиотиков с целью предотвращения аллергических реакций ведутся не только в отношении бронхиальной астмы, но и атопического дерматита, экземы, аллергического ринита.

Точные механизмы, лежащие в основе благоприятного влияния пробиотиков на течение бронхиальной астмы, до конца не выяснены и рассматриваются в основном с позиции их плеiotропного действия. Установлено, что пробиотики могут блокировать адгезию патогенов путем конкуренции за их рецепторы, продуцировать бактериоцины, органические кислоты, осуществлять синтез перекиси водорода и оксида азота [8, 89, 96, 97]. Очень важный просветный (люминальный) эффект пробиотических штаммов заключается в их способности влиять на pH кишечного содержимого [97]. Они способствуют регенерации слизистой оболочки, повышая синтез муцина и восстанавливая плотные межэпителиальные контакты за счет увеличения синтеза миофибриллярных белков – окклюдина, актина, тропомиозина [112]. Значительным положительным эффектом пробиотиков является улучшение метаболической активности микрофлоры по производству КЖК. Пробиотические бактерии усиливают секрецию иммуноглобулина А, снижая уровень IgG, изменяют экспрессию генов Toll-подобных рецепторов, рецепторов нуклеотидной олигомеризации [112]. Кроме того, пробиотики обладают способностью модулировать местные и системные иммунные реакции слизистых оболочек за счет увеличения уровня IL-10, активности дендритных клеток, естественных киллеров [112]. Более того, индукция CD4+Foxp3+ регуляторных клеток пробиотиками ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов и может

привести к поляризации иммунного ответа от Т-хелперов 2-го типа в сторону Т-хелперов 1-го типа [112].

В.Р. Ganesh и соавт. на мышинной модели астмы показали, что введение *Lactobacillus reuteri* LGG и *Bifidobacterium breve* уменьшает гиперреактивность дыхательных путей, количество воспалительных клеток в бронхоальвеолярном лаваже и легочной ткани. Заселение бактериями стерильных лабораторных животных приводит к стимуляции секреторного IgA и CD4⁺ Т-клеток, уменьшая уровень IgE [75, 117]. Также было выявлено, что дендритные клетки после применения пробиотиков выделяют IL-10, а это, в свою очередь, способствует дифференцировке и выживанию Т-регуляторных лимфоцитов (Т-reg), приводя к сдвигу иммунных взаимодействий в сторону Th1-ответа [117]. Вместе с этим стимуляция КЖК CD4⁺Foxp3 регуляторных клеток также уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов, возвращая реакции к фенотипу Т-хелперов 1-го типа [75, 117]. Пероральное введение *Enterococcus faecalis* FK-23 и *Bifidobacterium bifidum* способствовало уменьшению частоты астматических реакций вследствие способности этих бактерий к взаимодействию с Т-хелперами 17-го типа (Th17) через высвобождение интерлейкина 17 (IL-17) [117, 132].

Использование в экспериментальных исследованиях различных штаммов лактобактерий показало хороший результат в отношении профилактики атопического дерматита, в том числе отмечалось повышение продукции IgA, снижение содержания IgE, а также уменьшение секреции цитокинов Th2-фенотипа. Кроме того, W. Feleszko и соавт. показали, что прием лабораторными животными в раннем возрасте *Lactobacillus rhamnosus* GG приводит к ослаблению аллергической реакции дыхательных путей у взрослых особей, связав это с повышенной экспрессией гена Foxp3 регуляторных Т-клеток. *Lactobacillus rhamnosus* GG уменьшает экспрессию матричной металлопротеиназы (MMP9) в легочной ткани и ингибирует воспалительную клеточную инфильтрацию [71, 73, 84, 160].

В 2017 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования, проведенного в США, задачами которого было оценить противоаллергическую эффективность пробиотиков в детской популяции. Новорожденным детям с высокой степенью риска развития астмы, экземы и ринита на протяжении 6 мес. назначался препарат *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) с последующим наблюдением в течение 5 лет. Итоги исследования показали, что по достижении 2-летнего возраста в группе принимавших LGG частота развития экземы составила 28,7%, а в контрольной группе (без пробиотика) – 30,9%. К 5-летнему возрасту заболеваемость астмой составила 17,4% в контрольной группе (без пробиотика) и была существенно ниже (9,7%) в группе LGG. Таким образом, авторами сделано заключение о снижении у детей риска развития atopических реакций после приема LGG [117].

Существует небольшое количество исследований, рассматривающих эффективность пробиотических добавок в лечении и профилактике астмы. М. Giovannini было изучено влияние ферментированного молока, содержащего *L. casei*, на количество эпизодов астмы и аллергического ринита. Статистической разницы между группой детей, болеющих астмой, и контрольной группой получено не было. Тем не менее число эпизодов ринита было ниже в группе лиц, принимавших пробиотики, это привело авторов к выводу, что *L. casei* может принести пользу детям с аллергическим ринитом, но не с астмой [82, 126].

Некоторые исследования свидетельствуют, что пробиотики эффективны при лечении пищевой аллергии: они восстанавливают целостность кишечного эпителиального барьера, подавляют воспалительные реакции кишечника и индуцируют продукцию IgA слизистой оболочкой [56, 98].

В 2013 г. опубликован систематический обзор, посвященный влиянию пробиотических культур на развитие астмы и atopической сенсibilизации у детей. Обзор включал 25 рандомизированных клинических исследований с общим числом участников 4031 человек. Отмечено, что раннее введение пробиотика уменьшало риск atopической сенсibilизации, но существенно не уменьшало

риск развития астмы (относительный риск 0,96; 95% доверительный интервал 0,85–1,07) [56, 98].

Противоречивые результаты исследований, оценивающих эффективность пробиотических препаратов для профилактики и лечения аллергических заболеваний, могут быть связаны с большой гетерогенностью применяемых штаммов, разной продолжительностью терапии и назначением различных доз препаратов. При объяснении различий необходимо учитывать индивидуальный состав микробиоты, факторы хозяина и окружающей среды, рацион питания, предшествующее лечение антибиотиками, пробиотиками и многое другое [97].

Заслуживает внимания исследование, посвященное применению синбиотика, содержащего *Bifidobacterium breve* M-16V и галактоолигосахариды, у больных с аллергической бронхиальной астмой. В этой работе M. van de Pol и соавт. установили достоверное увеличение пиковой скорости выдоха и снижение выработки интерлейкина-5, -4 и -13.

Всемирной организацией аллергии (WAO) в 2015 г. опубликованы рекомендации по применению пробиотиков для профилактики аллергических заболеваний. Согласно рекомендациям, пробиотики могут быть назначены: 1) женщинам с отягощенным аллергическим анамнезом во время беременности для уменьшения риска развития аллергии у новорожденных; 2) кормящим женщинам, чьи дети имеют высокий риск развития аллергии; 3) детям с риском развития аллергии [73].

Будущие исследования будут важны для лучшего понимания и уточнения существующей базы знаний относительно потенциальной возможности использования пробиотиков при аллергии.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Характеристика больных

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:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.
2. Возраст от 18 до 80 лет.
3. 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:

1. Возраст менее 18 лет или более 80 лет.
2. Беременность, кормление грудью.
3. Наличие сопутствующей патологии: острый инфаркт миокарда, инсульт, цирроз печени, сахарный диабет, онкологические заболевания, инфекции.

4. Наличие у больного ВИЧ-инфекции.

5. Прием антибактериальных препаратов, пребиотиков, пробиотиков, ингибиторов протонной помпы на протяжении 3 мес., сахароснижающих препаратов, прокинетиков.

Критерии исключения из исследования:

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

2. 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.

Степень тяжести бронхиальной астмы устанавливалась в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы (2016) и GINA (2017) и базировалась на таких показателях, как: количество ночных симптомов (в месяц, в неделю, в сутки); количество дневных симптомов (в неделю, в сутки); выраженность нарушений физической активности и сна; объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) и пиковая скорость выдоха (ПСВ) (см. Приложение 1).

В исследование включались только пациенты с $ОФВ_1$ менее 80% от должного и выявленной положительной пробой с бронходилататором (прирост $ОФВ_1$ более чем на 15% от исходных показателей) (1-е исследование).

Контролируемость бронхиальной астмы оценивалась клинически согласно рекомендациям GINA (см. Приложение 2).

Пациентам было предложено заполнить тест по контролю над астмой (АСТ-тест – Asthma Control Test), который рекомендован к применению GINA, Российским респираторным обществом, Союзом педиатров России и Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов [10, 124, 125, 155].

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.

По результатам обследования пациенты были разделены на группы (рис. 3).

В зависимости от фенотипа заболевания:

- аллергическая астма (АА) выявлена у 45 человек (из них мужчин – 21, женщин – 24);
- неаллергическая астма (НА) – у 35 (из них мужчин – 16, женщин – 19).

В зависимости от наличия СИБР:

- АА-СИБР+ (30 пациентов) и АА-СИБР– (15 пациентов);
- НА-СИБР+ (15 пациентов) и НА-СИБР– (20 пациентов).

В зависимости от схемы лечения СИБР:

- подгруппа из 23 пациентов (15 из группы АА и 8 из группы НА), получавших рифаксимин в дозе 800 мг/сут. (по 200 мг 4 раза в день) на протяжении 7 дней;
- подгруппа из 22 пациентов (15 из группы АА и 7 из группы НА), получавших рифаксимин в той же дозе, с последующим приемом пробиотического препарата (содержащего в своем составе: *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.

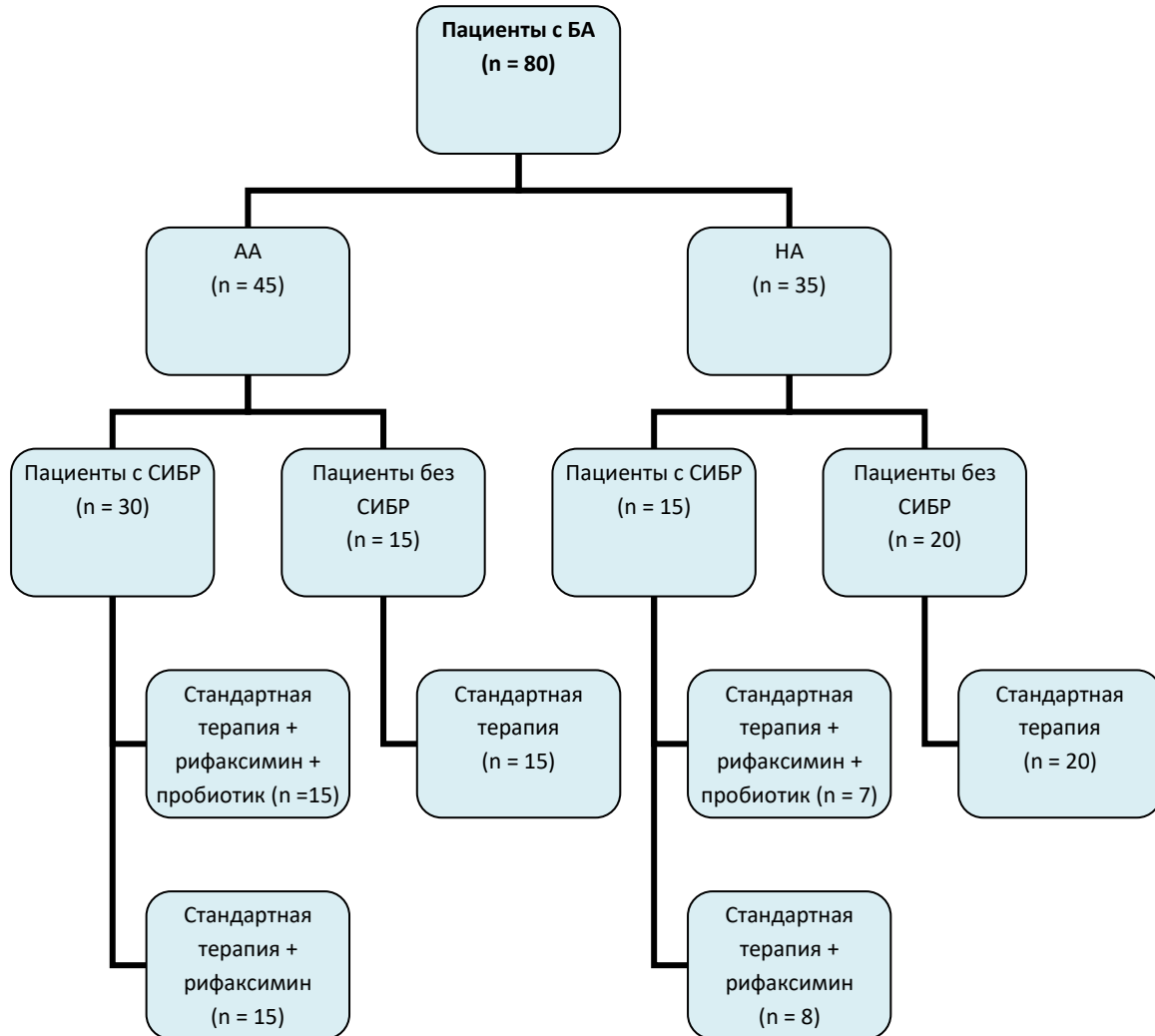


Рисунок 3. Распределение пациентов в исследовании по группам.

Для лечения БА всем пациентам проводилась стандартная базисная терапия комбинированными препаратами, содержащими β_2 -адреномиметики длительного действия и ингаляционные глюкокортикоиды: salmeterol + fluticasone (Серетид Мультидиск), budesonide + formoterol (Симбикорт Турбухалер и Форадил Комби), beclometasone + formoterol (Фостер).

2.2. Методы исследования

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 (СРБ), рентгенологические исследования органов грудной клетки, электрокардиография. Лабораторные исследования проводились до лечения и через 1 мес. после начала терапии. Всем пациентам был выполнен водородный дыхательный тест до лечения и через 14 дней.

Анализ функции внешнего дыхания с бронхолитической пробой проводился до включения в исследование. Контрольная спирометрия осуществлялась в дальнейшем через 14 и 30 дней от момента начала терапии.

На момент госпитализации 34 пациентам (16 мужчин, 18 женщин, средний возраст $46,3 \pm 10,5$ года, ИМТ $26,0 \pm 3,6$ кг/м², длительность анамнеза $12,0 \pm 8,2$ года, ОФВ₁ $60,9 \pm 5,2\%$) было предложено заполнить тест по контролю над астмой (АСТ-тест) (см. Приложение 1).

АСТ-тест представляет собой стандартный опросник, разработанный в 2002 г. Quality Metric Incorporated. Тест рекомендован к применению GINA, Российским респираторным обществом, Союзом педиатров России и Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов [10, 124, 125, 155].

Опросник состоит из 5 вопросов:

- 1) о возможности выполнения пациентами привычного объема работы;
- 2) наличии затрудненного дыхания;
- 3) ночных пробуждениях из-за симптомов заболевания;
- 4) использовании «быстродействующего» ингалятора;
- 5) собственной оценке контроля астмы.

Интерпретация результатов теста проводилась по сумме баллов: 25 баллов – полный контроль над заболеванием; 20–24 балла – астма контролируется хорошо, но не полностью; 19 баллов и менее – неконтролируемая астма, и требуется коррекция терапии; 14 баллов и менее – астма у пациента неконтролируемая, требуется срочная медицинская помощь.

Основная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов (n=34)

Критерии	Категории	Количество обследованных пациентов, n (%)
Пол	Мужчины	16 (47)
	Женщины	18 (53)
Возраст пациентов, годы	<20	2 (6)
	20–40	6 (17,6)
	40–60	23 (67,6)
	60 и старше	3 (8,8)
Длительность заболевания, годы	<10	18 (53)
	10–20	8 (23,5)
	20–30	5 (14,7)
	30–40	3 (8,8)
Тяжесть бронхиальной астмы	Легкая персистирующая	–
	Среднетяжелая персистирующая	23 (68)
	Тяжелая	11 (32)
Контроль бронхиальной астмы по мнению лечащего врача	Полностью контролируемая	–
	Частично контролируемая	6 (17,6)
	Неконтролируемая	28 (82,3)
Результаты АСТ-теста	10-14 баллов	20 (59)
	15-19 баллов	13 (38)
	20-24 баллов	1 (3)

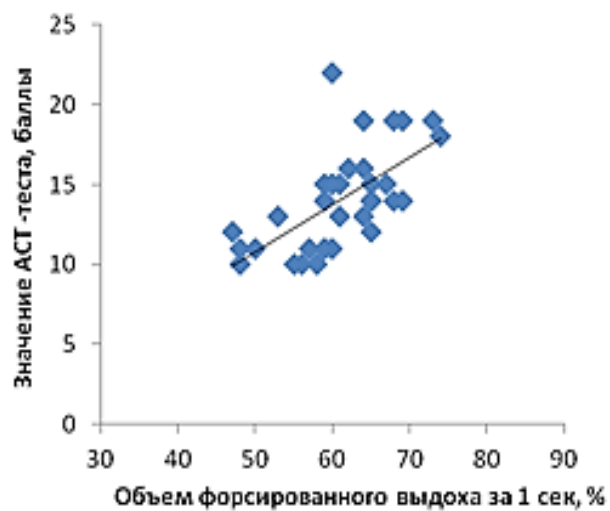
33 пациента (97% заполнивших опросник) на момент поступления в клинику согласно АСТ-тесту оценивали течение бронхиальной астмы как неконтролируемое, требующее обращение за медицинской помощью.

Один пациент, 42 лет, с длительностью анамнеза бронхиальной астмы 15 лет из группы АА-СИБР+ при заполнении тестовых вопросов расценил свое самочувствие как контролируемую астму, при этом результаты обследования свидетельствовали об обратном: ОФВ₁ – 60%, уровень IgE – 340 МЕ/мл, Эозинофилы крови – 1%, эозинофилы мокроты – 7 в поле зрения.

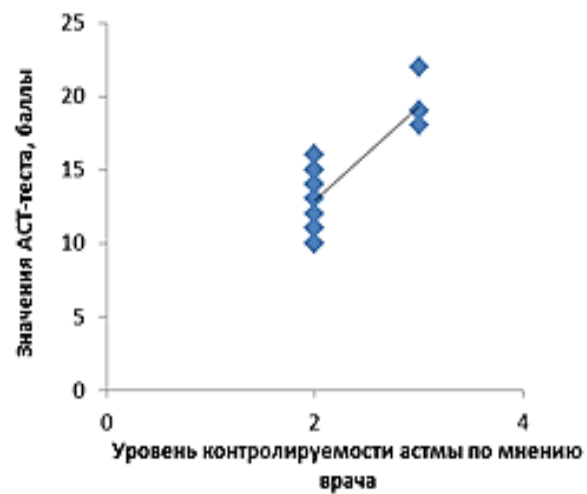
Таким образом, возможную субъективность оценки своего «привычного» состояния при заполнении пациентами опросника необходимо обязательно учитывать. Результаты теста остальных пациентов соответствовали полученным данным объективного и лабораторно-инструментальных исследований.

При статистическом анализе выявлена прямая положительная корреляционная связь между результатами опросника и значениями ОФВ₁ пациентов ($r=0,68$, $p<0,01$), между значением опросника и уровнем контроля бронхиальной астмы по мнению врача ($r=0,67$, $p<0,01$), и прямая слабая корреляционная зависимость результатов опросника и длительности анамнеза ($r=0,19$, $p=0,28$) (рис. 4).

а)



б)



в)

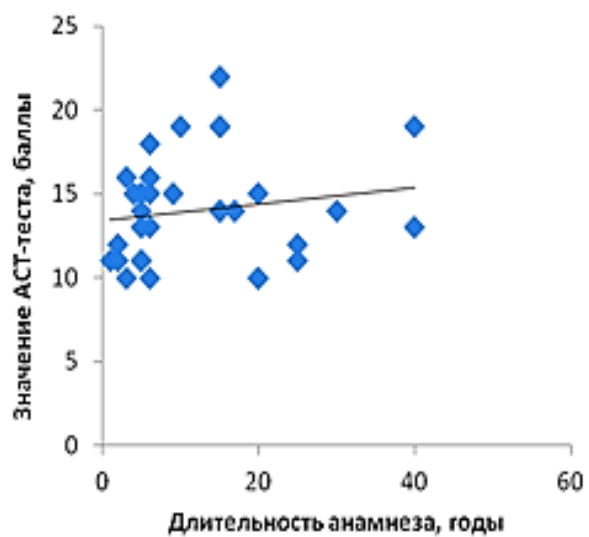


Рисунок 4. Корреляционная зависимость результатов значений АСТ-теста и:
 а) ОФВ₁; б) уровня контроля заболевания по мнению врача; в) длительности анамнеза.

В течение последующего года оценивали количество обострений бронхиальной астмы, требующих стационарного лечения.

2.2.1. Водородный дыхательный тест с лактулозой

Водородный дыхательный тест с лактулозой (препарат Дюфалак сироп) проводился с целью определения СИБР. Он представляет собой неинвазивный метод измерения концентрации водорода (H_2) в выдыхаемом воздухе, позволяющий оценить количество и уровень метаболической активности анаэробных бактерий в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Минимум 4 нед. до проведения теста пациенты воздерживались от выполнения эндоскопических и рентгенологических исследований ЖКТ. В течение предшествующих 3 мес. пациенты не принимали антибиотики, пре- и пробиотические препараты, ингибиторы протонной помпы и гипогликемическую терапию. За 24 ч до проведения теста исключали из рациона лук, чеснок, капусту, бобовые, маринованные овощи, молочные и консервированные продукты, соки. За 14 ч до проведения теста исключали прием пищи, курение и жевательные резинки. Перед выполнением теста больные чистили зубы, воздерживаясь от использования зубных паст с содержанием сорбита. Во время выполнения теста пациенты выпивали 500 мл жидкости, содержащей препарат Дюфалак (лактулозу). На протяжении 1,5 ч, согласно методике исследования, проводили измерения уровня водорода: исходно, затем на 15, 30, 45, 75 и 105-й минуте. Для забора пробы пациентам предлагалось сделать глубокий вдох, задержать дыхание на 10–15 с и выполнить выдох в специальный прибор для измерения концентрации водорода (H_2). 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.

2.2.2. Исследование функции внешнего дыхания с бронхолитической пробой

Спирометрия с бронхолитической пробой проводилась при помощи спирографа MasterScreen[®] производства компании VIASYS Healthcare. Пациенты обследовались в утренние часы, натощак. Перед проведением пробы бронхолитические препараты, принимаемые больными, отменяли в соответствии с их фармакокинетикой: β_2 -агонисты короткого действия и комбинированные препараты, включающие β_2 -агонисты короткого действия, отменяли за 6 ч до исследования; длительно действующие β_2 -агонисты – за 12 ч; пролонгированные теофиллины – за 24 ч.

В исследование включались только пациенты, у которых ОФВ₁ составлял менее 80% от должного, что согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению бронхиальной астмы (2016) и GINA (2018) соответствует бронхиальной астме средней степени тяжести и тяжелого течения [24, 155]. В качестве бронходилатационных препаратов при проведении теста использовали β_2 -агонист короткого действия сальбутамол в дозе от 200 до 800 мкг. Бронходилатационный ответ измеряли через 15 мин, у включенных в исследование пациентов он составлял не менее 12% (200 мл) от исходного значения ОФВ₁.

Анализ функции внешнего дыхания проводился пациентам трижды: на момент включения в исследование, через 2 нед. и через 1 мес.

2.2.3. Статистические методы

Для статистической обработки данных использовался пакет программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). С его помощью проводили мультивариантный анализ полученных в процессе работы показателей. Использовались непараметрические статистические методы. 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.

Глава 3. Результаты собственных исследований

3.1. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных с бронхиальной астмой

Микробиота кишечника оказывает значительное влияние на развитие иммунных реакций бронхолегочной системы. Качественные и количественные нарушения в ее составе могут способствовать поддержанию системного воспаления и поляризации иммунного ответа в сторону Т-хелперов 2-го типа. Нами изучены частота избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с обострением бронхиальной астмы и влияние коррекции состава кишечной микрофлоры на дальнейшее течение заболевания. Обследовано 80 пациентов, средний возраст которых составил $46,4 \pm 13,3$ года (19–67 лет). Длительность анамнеза бронхиальной астмы варьировала от 1 до 50 лет. Проводимая базисная лекарственная терапия для лечения бронхиальной астмы, а также терапия, направленная на нормализацию и поддержание кишечной микробиоты, хорошо переносились пациентами. Случаев развития побочных эффектов, приведших к отмене лечения, в исследовании не зафиксировано. У части больных (34 человека) проанализированы результаты использования опросника по контролю над астмой (АСТ).

3.2. Частота развития и основные проявления синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных с бронхиальной астмой

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. 5).

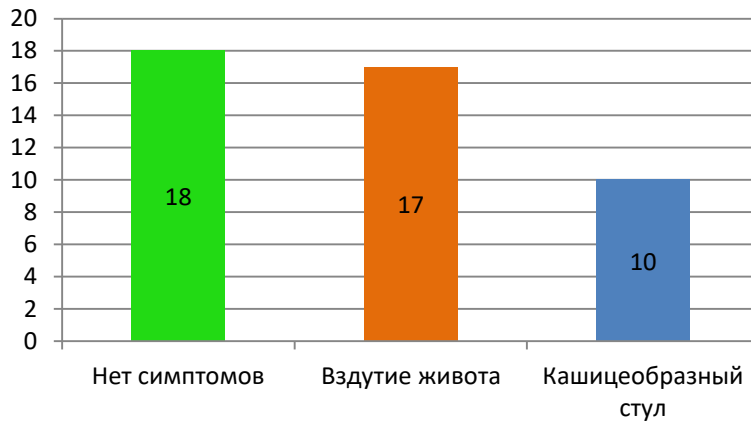


Рисунок 5. Частота симптомов СИБР у больных с бронхиальной астмой.

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, в 37% (11 человек) – отмечалось незначительное вздутие живота и в 20% случаев (6 человек) – кашицеобразный стул до 2–3 раз в день (рис. 6).

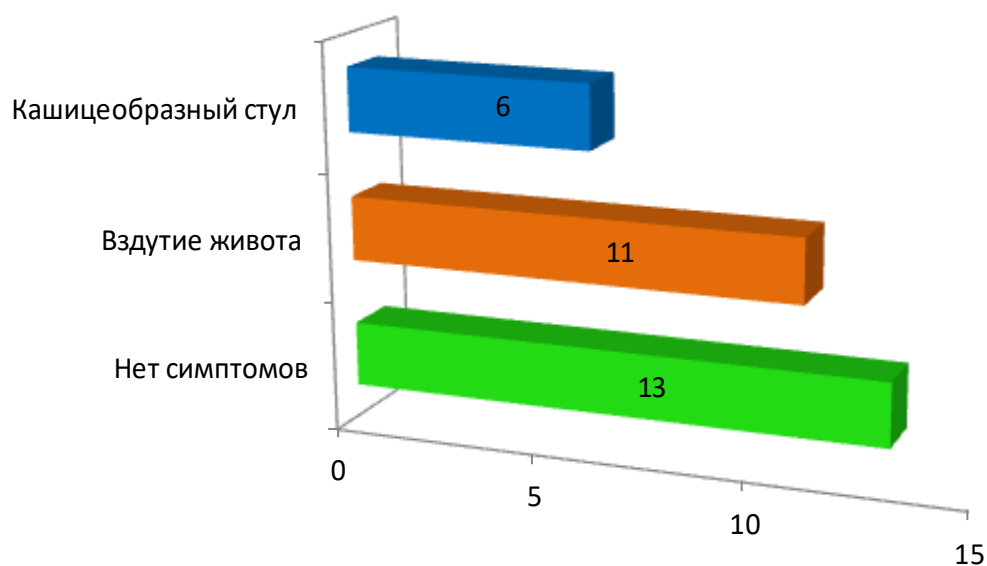


Рисунок 6. Симптомы СИБР в тонкой кишке у больных с аллергической бронхиальной астмой.

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.

У 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. 7).

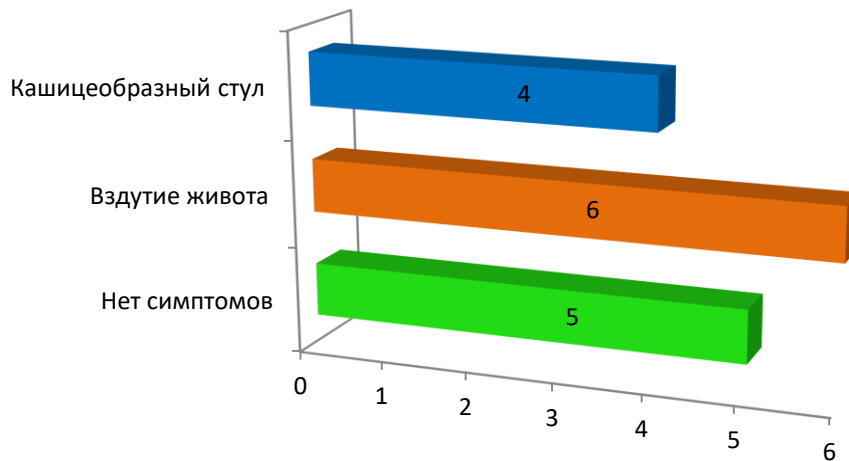


Рисунок 7. Симптомы СИБР у больных с неаллергической бронхиальной астмой.

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 8.

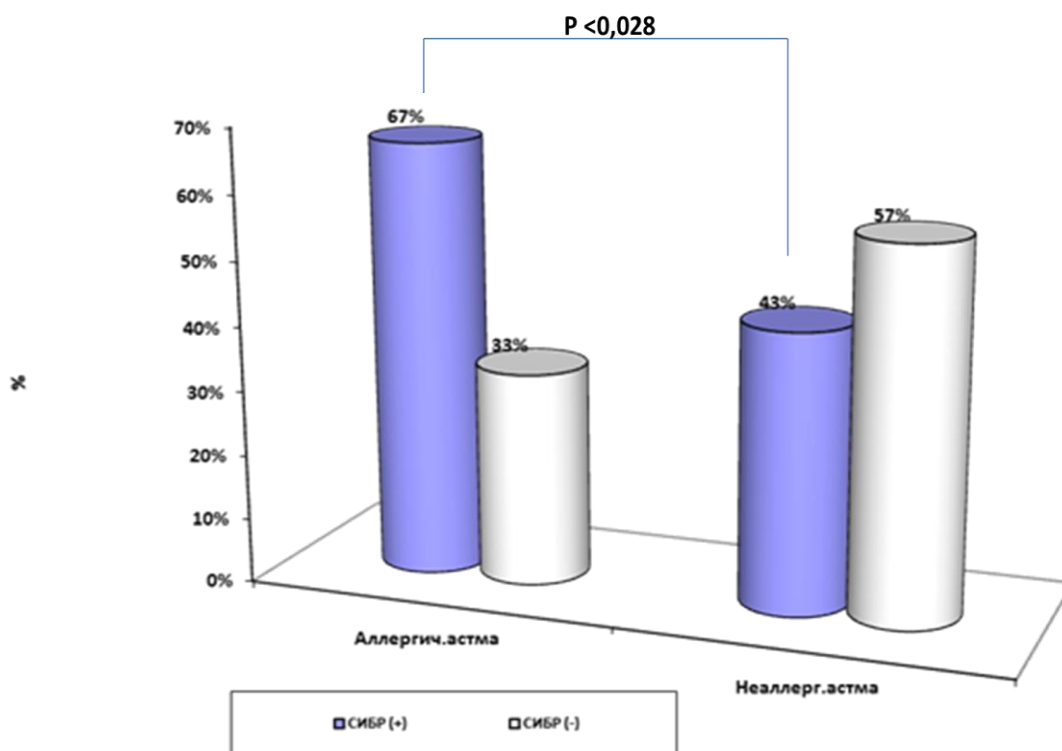


Рисунок 8. Частота выявления СИБР у больных с бронхиальной астмой.

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

Основные симптомы СИБР в тонкой кишке в обеих группах имели схожие клинические проявления и при этом отличались слабой выраженностью.

В ходе водородного дыхательного теста была проанализирована динамика показателей прироста водорода в выдыхаемом воздухе по средним величинам (табл. 3, график 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 (табл. 2 и рис. 9 – см. СИБР–).

Таблица 2. 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

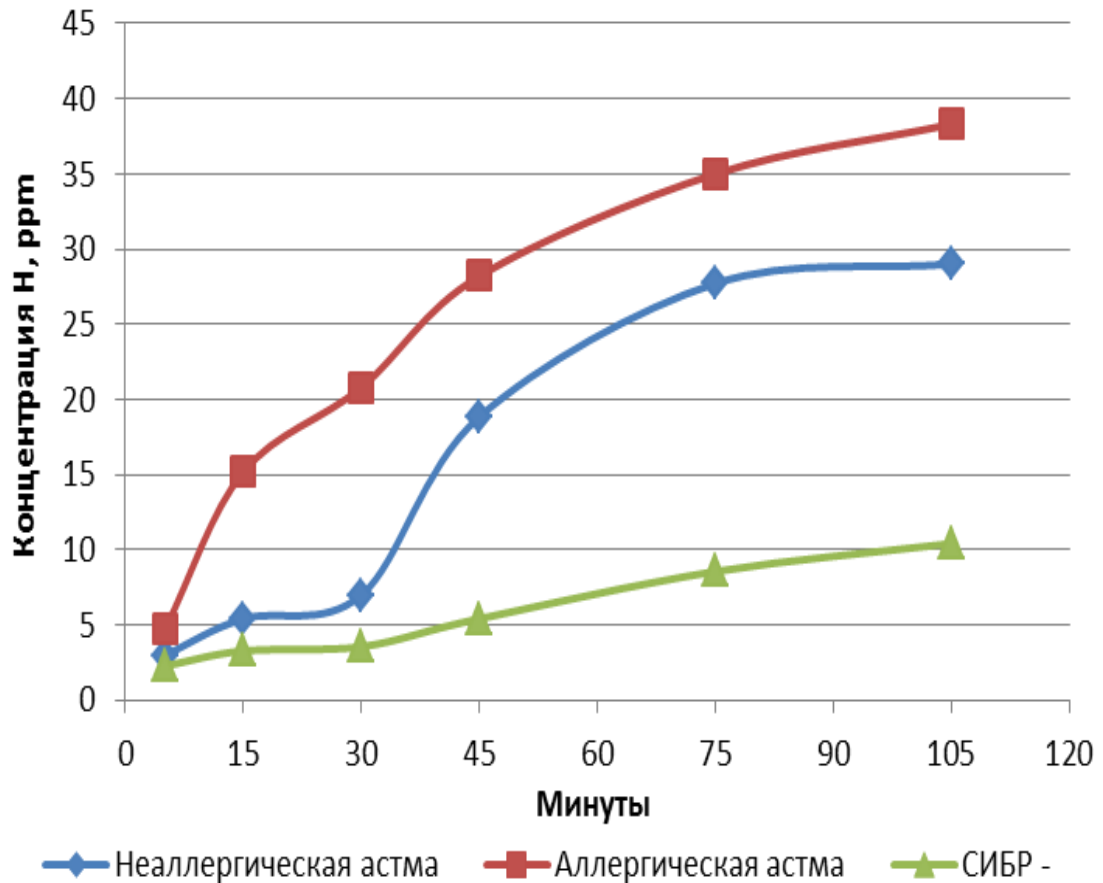


Рисунок 9. Динамика уровня водорода в выдыхаемом воздухе в исследуемых группах.

Как видно из таблицы 2 и рисунка 9, 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 3.

Таблица 3. 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 $\pm$ 2,3	3,0 $\pm$ 0,8	0,09
15 мин	15,2 $\pm$ 5,0	5,4 $\pm$ 1,5	0,00039
30 мин	20,8 $\pm$ 6,3	7,0 $\pm$ 3,4	0,00036
45 мин	28,2 $\pm$ 10,0	18,9 $\pm$ 7,8	0,05
75 мин	35,0 $\pm$ 5,9	27,7 $\pm$ 9,3	0,068
105 мин	38,3 $\pm$ 5,9	29,0 $\pm$ 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 клинико-лабораторных показателей у пациентов с аллергической БА в зависимости от наличия СИБР представлены в таблице 4.

Таблица 4. Основные клинико-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

При анализе полученных данных обращает на себя внимание тот факт, что 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**).

На наш взгляд, это свидетельствует в пользу выраженной аллергической активности иммунного ответа у больных с выявленным нарушением состава кишечной микробиоты и формированием IgE-ассоциированных реакций.

Результаты сравнения основных клинико-лабораторных показателей у пациентов группы неаллергической БА в зависимости от наличия СИБР представлены в таблице 5.

Таблица 5. 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.

Таким образом, частота СИБР в тонкой кишке и выявленная тенденция клинико-лабораторных показателей у пациентов с бронхиальной астмой свидетельствуют в пользу значимого вклада нарушенного состава кишечной микрофлоры в развитие заболевания.

3.3. Эффективность лечения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных с аллергической формой бронхиальной астмы

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 6.

Таблица 6. 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 рифаксимином 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. 7, рис. 10).

Таблица 7. 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±5,3	74,20±5,5	74,20±5,5	80,10±5,3	64,60±5,3	80,10±5,38
	1	8	8	8	1	
p	<0,001					
СИБР–	69,60±5,47	73,60±4,64	73,60±4,6	77,20±3,7	69,60±5,4	77,20±3,75
			4	5	7	
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.

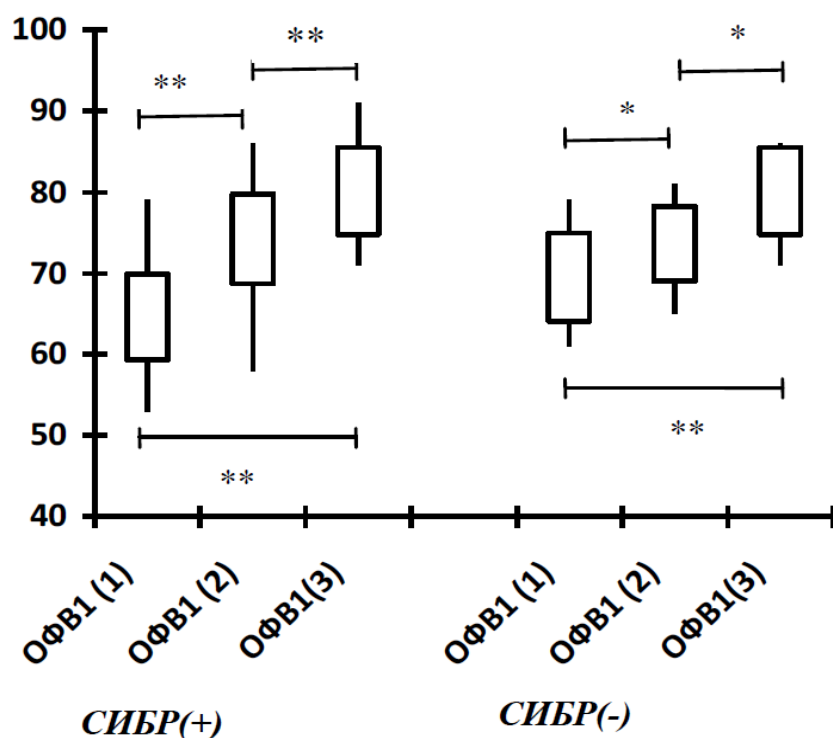


Рисунок 10. Показатели спирометрии до и после лечения в группе пациентов с аллергической бронхиальной астмой. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

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. 8). 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 8. 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±139,28	192,5±60,5	0,031
Рифаксимин (n=15)	368,5±95,3	280,83±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. 9).

Таблица 9. Значение IgE (МЕ/мл) у пациентов, принимавших рифаксимин и рифаксимин + пробиотик

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

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

3.4. Эффективность лечения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных неаллергической 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. 10, рис. 11).

Таблица 10. 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±4,9	75,60±4,9	82,80±4,8	60,10±2,47	82,80±4,8
		1	1	5		5
p	<0,001					
СИБР–	62,45±8,35	67,40±8,6	67,40±8,6	68,60±8,4	62,45±8,35	68,60±8,4
		6	6	4		4
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.

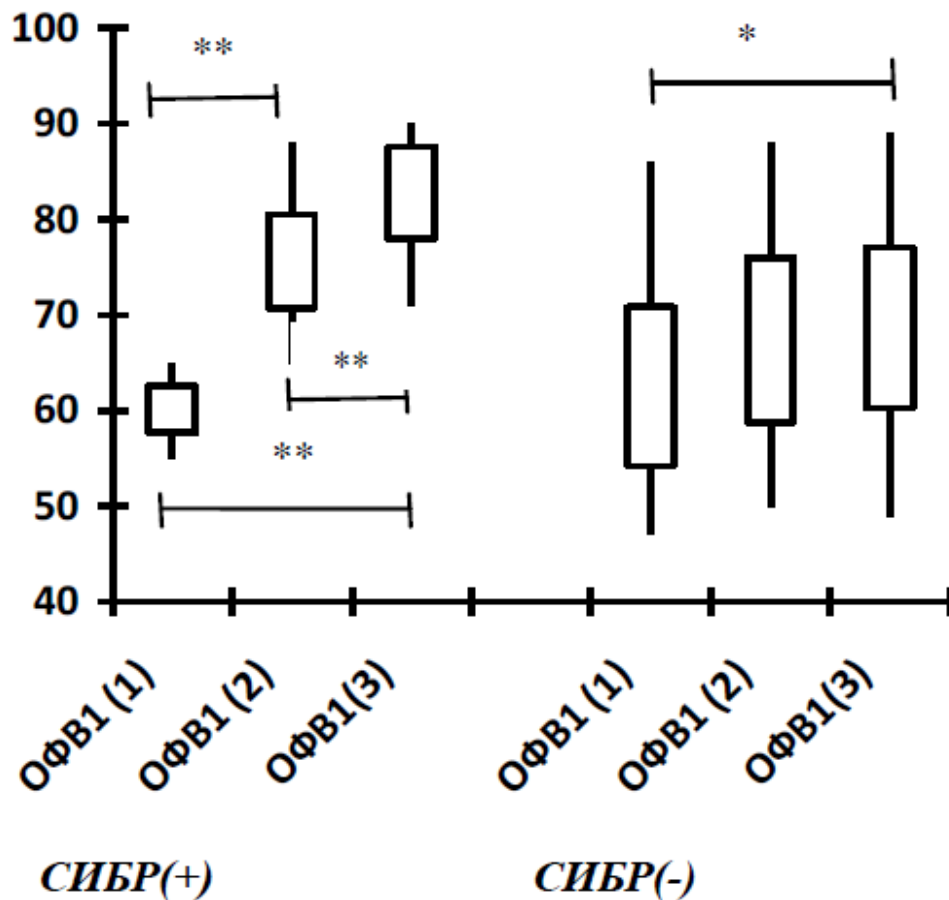


Рисунок 11. Показатели спирометрии до и после лечения в группе пациентов с неаллергической бронхиальной астмой. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

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.

3.5. Влияние коррекции микрофлоры кишечника на течение бронхиальной астмы в последующий год наблюдения

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. 12). 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 $\chi^2 = 17,37$ ($p < 0,001$).

Следует сказать, что такие пациенты характеризуются достаточно длительным течением бронхиальной астмы (от 15 до 40 лет), у 1 пациентки стаж заболевания составил 50 лет.

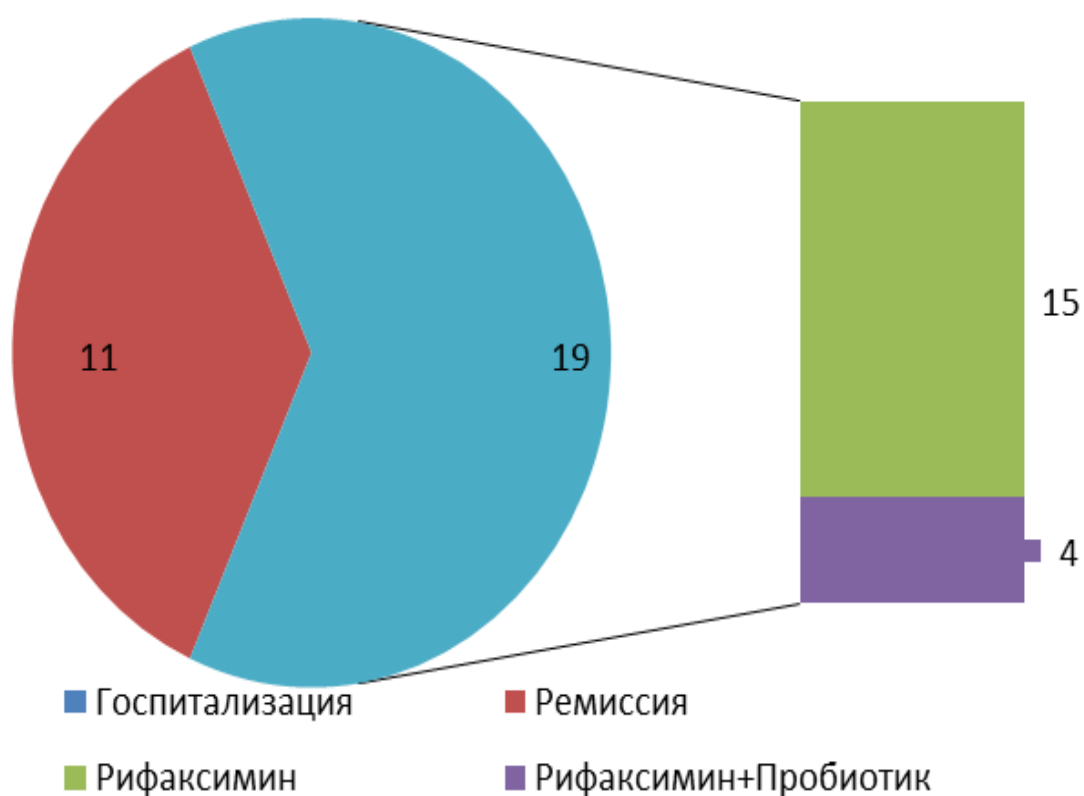


Рисунок 12. Течение аллергической бронхиальной астмы в последующий год наблюдения после лечения СИБР в тонкой кишке.

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 потребовалась только через 12 мес. (рис. 13).

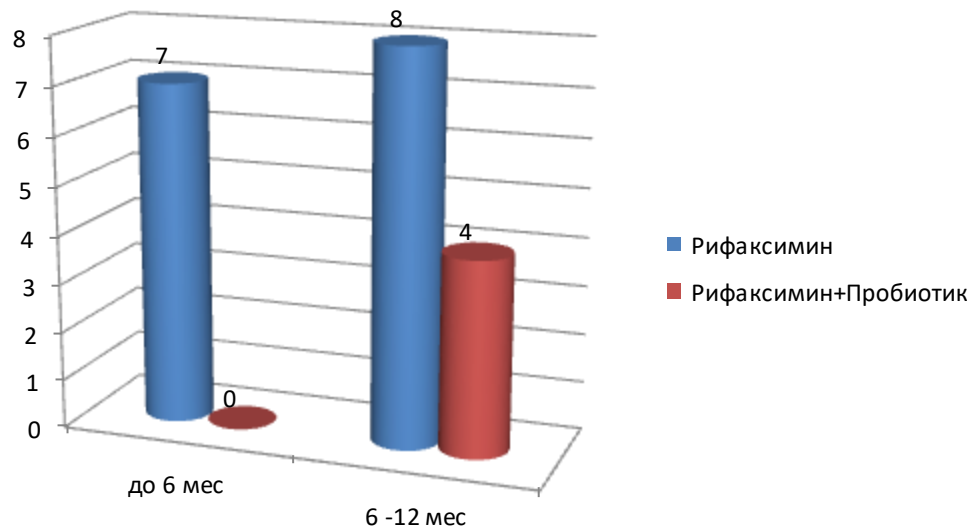


Рисунок 13. Количество пациентов с аллергической астмой, госпитализированных по месяцам в течение года в зависимости от проводимой терапии.

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. 14). 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 χ^2 $p=0,10$). Длительность анамнеза в этой группе варьировала от 2 до 7 лет.

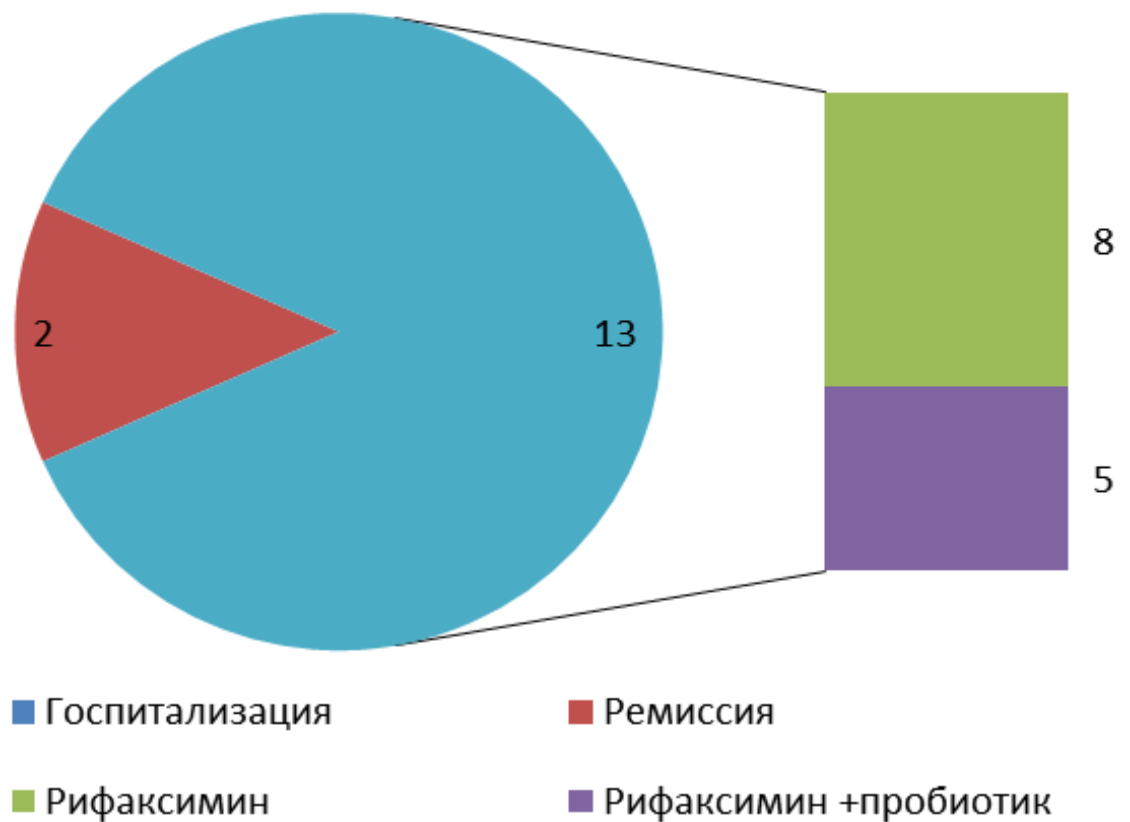


Рисунок 14. Течение неаллергической бронхиальной астмы в последующий год наблюдения после лечения СИБР в тонкой кишке.

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. 15).

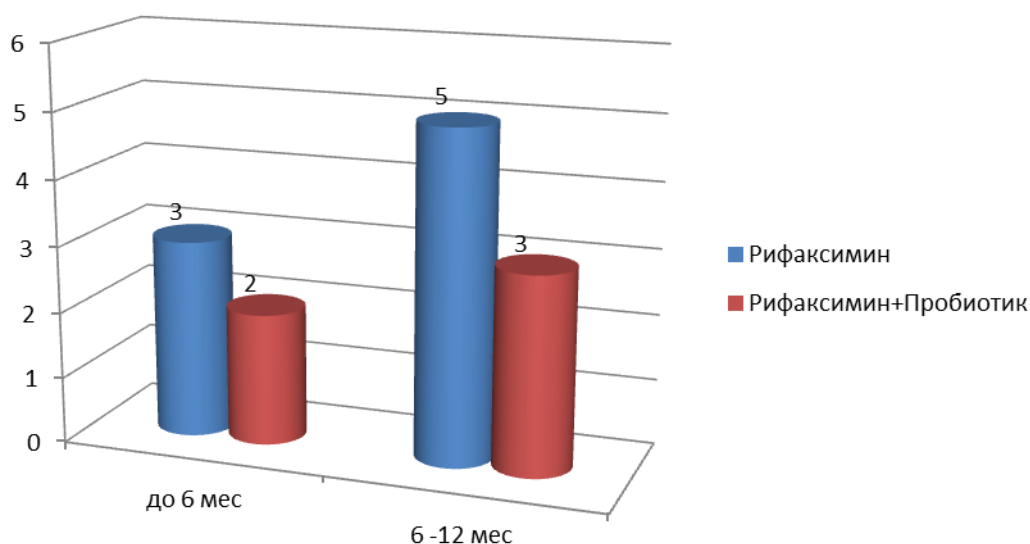


Рисунок 15. Количество пациентов с неаллергической астмой, госпитализированных по месяцам в течение года, в зависимости от проводимой терапии.

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, нам удалось выявить тенденцию к уменьшению числа обострений заболевания на фоне пролонгированной терапии пробиотическим препаратом, особенно у лиц с длительностью анамнеза бронхиальной астмы менее 10 лет.

Клинический пример 1

Главу, посвященную исследованию синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с бронхиальной астмой, целесообразно закончить клиническим наблюдением, демонстрирующим тесную связь изменений микрофлоры кишечника и течения основного заболевания.

Под нашим наблюдением находилась пациентка Т., 24 лет, с длительностью анамнеза аллергической бронхиальной астмы 10 лет. При обследовании у больной выявлена неконтролируемая астма (результаты АСТ-теста – 12 баллов) тяжелого течения (ОФВ₁ 65%) Результаты лабораторных исследований представлены в таблице 11.

Таблица 11. Результаты клинико-лабораторных исследований пациентки Т.

Показатель	До лечения	После лечения
СИБР	Положительный	Отрицательный
Симптомы СИБР	Незначительный метеоризм	Отсутствуют
Количество обострений в годы, предшествующий и последующий лечению	2 раза в год	Нет
IgE, МЕ/мл	550	250
IgA, МЕ/мл	1,5	1,6
IgG, МЕ/мл	11,2	12,5
Эозинофилы мокроты, ед.	9 в п/з	Отсутствуют
Эозинофилы крови, %	4,2	0,0
ОФВ ₁ , %	65	85
АСТ, баллы	12	24

Для лечения бронхиальной астмы пациентка получала базисную терапию: сальметерол 50 мкг + флутиказона пропионат 500 мкг по 1 ингаляции. 2 раза в сутки до момента поступления. В клинике получала небулайзеротерапию – будесонид 500 мкг + сальбутамол 1,0 мл + амбробене 0,5 мл – 2 раза в сутки, в/в капельно, дексаметазон 4 мг/сут. Учитывая выявленный СИБР, к основной терапии было добавлено лечение СИБР рифаксимином в дозе 800 мг/сут. с последующим приемом пробиотического препарата, содержащего в своем составе: *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. При контрольном клинико-лабораторном обследовании (результаты представлены в таблице 11) отмечено улучшение общего самочувствия и состояния больной, улучшение функции внешнего дыхания, снижение уровня IgE, эозинофилов крови и мокроты. Мы продолжали наблюдать пациентку в течение последующего года – обострений бронхиальной астмы, требующих госпитализации, не было.

Клинический пример 2

Пациентка А., 27 лет, с длительностью анамнеза аллергической бронхиальной астмы 8 лет. При обследовании у пациентки выявлена неконтролируемая астма (результаты АСТ-теста – 13 баллов) тяжелого течения (ОФВ₁ 69%). Результаты лабораторных исследований представлены в таблице 12.

Таблица 12. Результаты клинико-лабораторных исследований пациентки А.

Показатель	До лечения	После лечения
СИБР	Отрицательный	Отрицательный
Симптомы СИБР	Отсутствуют	Отсутствуют
Количество обострений в годы, предшествующий и последующий лечению	3	2
IgE, МЕ/мл	450	445
IgA, МЕ/мл	1,1	1,1
IgG, МЕ/мл	16,0	16,0
Эозинофилы мокроты, ед.	До 5 в п/з	3–4 в п/з
Эозинофилы крови, %	5,5	5,0
ОФВ ₁ , %	69	74
АСТ, баллы	13	25

На момент поступления в стационар пациентка получала базисную терапию: будесонид 160 мкг + формотерол 4,5 мкг + по 1 ингаляции 2 раза в сутки. В клинике проводилась небулайзеротерапия – будесонид 500 мкг + сальбутамол 1,0 мл + амбробене 0,5 мл – 2 раза в сутки, в/в капельно дексаметазон 4 мг/сут. Ввиду отсутствия СИБР лечения рифаксимином не требовалось. При контрольном клинико-лабораторном обследовании (результаты представлены в таблице 12) отмечено улучшение общего самочувствия и состояния больной, улучшение функции внешнего дыхания, однако уровень IgE, эозинофилов крови и мокроты остался прежним. В дальнейшем мы продолжили наблюдать за пациенткой, и в течение последующего года у нее было отмечено развитие двух обострений бронхиальной астмы, требующих госпитализации.

Глава 4. Обсуждение полученных результатов

В последние годы накопилось довольно много сведений, посвященных микробиому человека. Вместе с тем не одно десятилетие перед клиницистами стоит вопрос о роли микробиоты кишечника в регуляции иммунных процессов.

Однако возможное влияние СИБР на формирование фенотипа бронхиальной астмы и течение заболевания не изучено.

Целью настоящей работы явилось определение влияния нарушения микрофлоры кишечника (на примере СИБР) на течение бронхиальной астмы. Для этого было необходимо:

1. Определить наличие синдрома избыточного бактериального роста у больных с бронхиальной астмой.
2. Изучить особенности клинического течения синдрома избыточного бактериального роста у больных с бронхиальной астмой.
3. Оценить влияние антибактериального и пробиотического препарата в составе комплексной терапии бронхиальной астмы на клиническую картину заболевания и частоту обострений в течение последующего года.
4. Выявить взаимосвязь синдрома избыточного бактериального роста с основными патогенетическими механизмами развития бронхиальной астмы.

В исследование включено 80 пациентов с бронхиальной астмой (45 человек – аллергическая форма, 35 – неаллергическая). Пациентам проводились общие клинико-лабораторные исследования, спирометрия, рентгенологическое исследование легких, электрокардиография. Наличие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке определяли при помощи водородного дыхательного теста с лактулозой. По результатам дыхательного теста и фенотипу астмы больные были разделены на подгруппы:

- в зависимости от фенотипа заболевания:

- аллергическая астма (АА) выявлена у 45 человек (из них мужчин – 21, женщин – 24);
- неаллергическая астма (НА) – у 35 (из них мужчин – 16, женщин – 19).
- в зависимости от наличия СИБР:
 - АА-СИБР+ (30 пациентов) и АА-СИБР– (15 пациентов);
 - НА-СИБР+ (15 пациентов) и НА-СИБР– (20 пациентов);
- в зависимости от схемы лечения СИБР:
 - подгруппа из 23 пациентов (15 из группы аллергической БА и 8 из группы неаллергической БА), получавших рифаксимин в дозе 800 мг/сут. (по 200 мг 4 раза в день) на протяжении 7 дней;
 - подгруппа из 22 пациентов (15 из группы аллергической БА и 7 из группы неаллергической БА), получавших рифаксимин в той же дозе, с последующим приемом пробиотического препарата на протяжении 1 мес.

Все исследования проводились в динамике: до начала терапии (стадия обострения), через 14 и 30 дней после лечения.

Продолжительность анамнеза варьировала в широких пределах – от 11 до 40 лет, у 1 пациентки стаж заболевания составил 50 лет.

В соответствии с современными рекомендациями по лечению бронхиальной астмы [24, 155], пациентам назначалась стандартная базисная терапия с использованием комбинированных препаратов, содержащих β_2 -адреномиметики длительного действия и ингаляционные глюкокортикоиды. Терапия, направленная на купирование синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, включала прием антибактериального препарата рифаксимин в дозе 800 мг в течение 7 дней [65]. Части пациентам после приема рифаксимины назначен пролонгированный курс 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 день на протяжении 1 мес. Развития побочных явлений, требующего отмены приема тех или иных лекарственных препаратов, в нашем исследовании не зафиксировано.

Удалось установить, что в целом синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке встречается у 56% больных, при этом достоверно чаще при аллергической форме бронхиальной астмы (67% vs 43%; $p=0,028$). Эти значения в целом согласуются с данными, приводимыми в литературе, о высоком распространении СИБР при различных патологических состояниях [4, 5, 23, 91, 92]. Данные по частоте СИБР при астме в современной литературе отсутствуют.

Опубликованные сведения о нарушении состава микрофлоры кишечника при бронхиальной астме в большинстве своем основаны на анализе состава толстокишечной микрофлоры [16, 92, 121, 122].

Проявления СИБР у пациентов с астмой неспецифичны, не имеют выраженной клинической картины и не коррелируют с фенотипом астмы. У части больных СИБР протекал бессимптомно, у некоторых отмечался незначительный метеоризм или кашицеобразный стул до 2 раз в день.

Таким образом, вероятно, что СИБР, приводя к развитию повышенной кишечной проницаемости («leaky gut»), может создавать предпосылки для латентной сенсibilизации у пациентов с астмой, которую клинически длительное время можно не увидеть.

Мы получили интересный результат при проведении дыхательного теста и анализа динамики показателей водорода в выдыхаемом воздухе. Выявлены разные варианты кривых водородного теста, зависящие от фенотипа астмы. Быстрое по интенсивности и времени возникновения повышение градиента водорода было отмечено у пациентов, страдающих аллергической формой заболевания, начиная с 15-й минуты обследования ($p<0,01$). Этот факт может

свидетельствовать в пользу большей степени бактериального обсеменения или же контаминаций тонкой кишки разной микробной флорой. Это также может быть результатом влияния гистамина на моторику кишечника, метаболизм которого больше изменяется при аллергической астме. И наконец, это может быть связано с длительностью анамнеза, которая была выше в случае аллергической формы БА. В литературе нам встретились исследования, описывающие разные типы водородных кривых при ряде заболеваний гастроэнтерологического и ревматологического (ревматоидный артрит) профиля [7, 23, 49]. В данных работах описаны лишь «поздние водородные пики», которые рассматриваются авторами как изменение функции илеоцекального клапана [23, 49, 68, 151].

В ходе анализа результатов выявлена взаимосвязь СИБР в тонкой кишке с такими проявлениями аллергической бронхиальной астмы, как высокие титры IgE ($p < 0,01$), уровень эозинофилов в мокроте ($p < 0,001$), а также более значимые изменения ОФВ₁ ($p < 0,01$). На наш взгляд, это свидетельствует в пользу высокой аллергической активности иммунного ответа у больных с выявленным нарушением состава кишечной микрофлоры и развитием IgE-ассоциированных реакций. Пациенты с неаллергической бронхиальной астмой в случае наличия СИБР также демонстрировали более выраженные нарушения вентиляционной способности легких ($p < 0,05$).

Лечение СИБР в тонкой кишке одновременно с проводимой стандартной терапией бронхиальной астмы способствовало улучшению иммунного ответа. Обе схемы терапии – антибиотик и антибиотик + пробиотик – продемонстрировали значимое снижение IgE ($p < 0,05$). Однако при сравнении конечных результатов выявлено, что добавление к терапии пробиотического препарата способствует значимому уменьшению алергоспецифического IgE ($p < 0,01$) по сравнению с группой больных, принимающих только антибиотик, при исходно сопоставимых значениях IgE ($p = 0,13$). Важно отметить, что у пациентов, получающих только базисную терапию, не имеющих СИБР, уровень IgE в ходе наблюдения не изменился ($p = 0,46$).

У всех пациентов вне зависимости от фенотипа заболевания и наличия СИБР улучшилась функция внешнего дыхания. Полученный результат рассматривался нами в первую очередь как положительный эффект проводимого в условиях стационара лечения. Однако все же более значимый прирост в показателях выявлен после коррекции состава микрофлоры кишечника как в группе аллергической астмы ($p < 0,001$), так и у пациентов с неаллергическим фенотипом ($p < 0,001$).

Полученная в ходе исследования положительная динамика иммунологических показателей нашла отражение в изменении дальнейшего течения заболевания. Чтобы оценить вклад СИБР в развитие БА, мы провели анализ частоты обострений заболевания, требующих госпитализаций в медицинские учреждения в течение года.

Нами было отмечено снижение частоты госпитализаций с 2–3 раз в год до 1–2 раз в год после проведенного лечения СИБР. В группе лиц, страдающих аллергической бронхиальной астмой, госпитализация потребовалась 63% пациентам, имеющим длительный анамнез заболевания (15–40 лет). Из них 79% для лечения СИБР принимали только рифаксимин, а 21% получали рифаксимин + пробиотик (критерий Фишера $p < 0,05$, χ^2 $p < 0,001$). Лица, не получавшие пролонгированную терапию пробиотическим препаратом, достоверно чаще госпитализировались как в течение первых 6 мес. наблюдения (критерий Фишера $p < 0,05$, χ^2 $p < 0,001$), так и в период 6–12 мес. (критерий Фишера $p < 0,05$, χ^2 $p < 0,001$). Интересен тот факт, что 37% пациентов с аллергической астмой, которым не потребовалось стационарное лечение в течение последующего года, имели сравнительно небольшой стаж заболевания (2–10 лет) и все они получали пролонгированную терапию рифаксимин + пробиотик.

В случае неаллергической астмы после лечения СИБР в последующий год госпитализированы 86% больных, имеющих длительность анамнеза 2–7 лет. Из них 38,5% для лечения СИБР получали рифаксимин + пробиотик, а 61,5% –

только рифаксимин ($p > 0,05$ по критерию Фишера и χ^2). Данные о частоте госпитализации в первые 6 мес. или в период 6–12 мес. среди пациентов, принимавших и не принимавших в комплексной терапии пробиотический препарат, не имели достоверных различий ($p > 0,05$). Небольшому количеству пациентов (14%), страдавших бронхиальной астмой в течение 1–2 лет, госпитализация в последующий год не потребовалась, все они получали пролонгированную терапию рифаксимин + пробиотик. Таким образом, пролонгированное лечение пробиотическим препаратом способствовало более длительной ремиссии БА, особенно у лиц с коротким анамнезом.

В случае отсутствия СИБР на фоне только базисной терапии бронхиальной астмы в течение последующего года госпитализировались 2 раза и более 100% пациентов с аллергической астмой и 50% пациентов из группы неаллергической астмы.

По всей видимости, нарушения вентиляции и перфузии в легких, возникающие при БА, вносят дополнительный вклад в нарушение состава микрофлоры. Снижение выведения CO_2 и H_2 из организма может вызывать смещение окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды, влияющего на интенсивность размножения различных групп микроорганизмов и направленность вызываемых ими биохимических процессов. Это усиливает дестабилизацию микробного сообщества, способствуя активному росту условно-патогенных анаэробов, а в некоторых случаях, возможно, является триггером этого процесса, способствуя прогрессированию микробиотических сдвигов в кишечнике [47, 48, 57, 58, 62, 72].

В литературе приводятся данные о том, что микробиота кишечника взаимосвязана с естественным биоритмами человека. X. Liang и соавт. удалось показать на экспериментальной мышинной модели взаимосвязь ритмичности таксономического изобилия фекальной микробиоты в период сна и бодрствования. Авторы также говорят о том, что микробиота кишечника может

изменять циркадные ритмы человека, влияя тем самым на производство таких нейротрансмиттеров, как серотонин, допамин, мелатонин [119].

В работе J. Gibbs прослежена взаимосвязь циркадных ритмов и иммунного ответа в бронхолегочной системе, а также отмечено влияние на терапевтический эффект глюкокортикостероидов [80].

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что микробиота кишечника участвует в метаболизме (ферментации) такого важного медиатора аллергических реакций, как гистамин. В условиях измененной слизистой оболочки кишки не продуцируются в достаточном количестве ферменты гистаминаза и диаминоксидаза, метаболизирующие гистамин, что на фоне повышенной проницаемости кишечника приводит к всасыванию большого количества гистамина, усиливая (возможно, у части больных) явления бронхоспазма [74, 88, 100, 102]. Наряду с этим имеются данные, что у пациентов с БА снижена активность фермента гистамин-N-метилтрансферазы, являющегося основным ферментом катаболизма гистамина в эпителии бронхов [88, 164, 168]. Этот фермент является цитозольным протеином, действие которого реализуется внутриклеточно. Указанные ферменты не конкурируют между собой за гистамин (диаминоксидаза и гистамин-N-метилтрансфераза) и не могут компенсировать друг друга, поэтому общий катаболизм гистамина значительно снижается [148, 164]. Безусловно, механизмы эффектов пробиотиков в отношении бронхиальной астмы требуют дальнейших исследований и уточнений. С позиции сегодняшнего дня эффект пробиотиков рассматривают как плеiotропный. Они способствуют сохранению кишечного гомеостаза, синтезируют бактериоцины, обеспечивают барьерную функцию кишечного эпителия и слизистой оболочки ЖКТ, предотвращая колонизацию патогенными микроорганизмами, участвуют в модулировании местного и системного иммунного ответа; помогают восстановлению и поддержанию нормальной популяции микробиоты кишечника [88, 164, 168]. Пробиотики активируют Толл-подобные рецепторы (TLR), запуская каскады реакций, включающие активацию белков и факторов

транскрипции, индуцирующие секрецию цитокинов [165, 167, 170]. Пробиотики модулируют состав кишечной микрофлоры. Это в первую очередь достигается за счет изменений окружающей среды в просвете кишечника, снижения уровня рН и конкуренции за питательные вещества, а также за счет связывания со специфическими рецепторами, которые приводят к ограничению условий для роста патогенных бактерий. Кроме того, пробиотические бактерии способствуют восстановлению целостности эпителиального барьера и секреции слизи, а также производят бактериоцины, подавляющие рост патогенных бактерий. Пробиотики также производят значительное количество метаболитов, оказывающих мощное противовоспалительное действие.

В ведении пациентов с бронхиальной астмой в настоящее время основное внимание уделяется контролю над заболеванием, а именно полному купированию симптомов на фоне базисной терапии. Ведущие мировые эксперты отмечают, что эффективный контроль над астмой требует тщательно разработанного индивидуального плана лечения с целью минимизации симптомов, уменьшения использования препаратов короткого действия (β_2 -агонистов), предотвращения ухудшения физической активности пациентов, а также максимального снижения риска возможных обострений и осложнений заболевания в будущем [41, 155]. Таким образом, уровень контроля над астмой рассматривается как динамичный критерий и является основной и предпочтительной целью современной медикаментозной терапии. С этой целью в клинической практике используются различные анкеты и опросники [114, 145, 155, 156].

Для оценки уровня контроля бронхиальной астмы в нашем исследовании был протестирован опросник АСТ (Asthma Control Test), в задачи которого входит выявление пациентов с плохо контролируемым заболеванием. В литературе представлено большое количество доказательств его высокой эффективности и значительных преимуществ по сравнению с тестами, созданными ранее (АТАК – Asthma Therapy Assessment Questionnaire и АСК – Asthma Control Questionnaire) [145, 148, 156, 162].

Отличительными особенностями АСТ являются простота и удобство заполнения, а также балльная система интерпретации результатов. Пять вопросов, на которые предлагается ответить пациенту, подразумевают выбор только одного из предложенных вариантов ответа, что упрощает интерпретацию результатов. Значимость каждого ответа оценена разработчиками теста от 1 до 5. Набранное количество баллов позволяет интерпретировать состояние больного как полный контроль над заболеванием или хороший, но не полный контроль, а также как неконтролируемую астму, требующую немедленного обращения за медицинской помощью.

Статистический анализ полученных результатов подтвердил наличие прямой корреляционной зависимости между значениями опросника и уровнем контроля бронхиальной астмы по мнению лечащего врача ($r=0,67$, $p<0,01$). По данным литературы, некоторые пациенты склонны переоценивать свое состояние ввиду привычного для большинства из них плохого самочувствия [105, 128]. Мы наблюдали одного пациента с завышенным уровнем самоконтроля, но на общих результатах согласованности мнений лечащего врача и пациента это не отразилось.

В ходе проведенной работы выявлена прямая положительная корреляционная связь баллов АСТ-теста и значений $ОФВ_1$ ($r=0,68$, $p<0,01$), это не было для нас неожиданным, поскольку согласуется с результатами, наблюдаемыми в других исследованиях [124, 125, 148].

Нам удалось проследить тенденцию, согласно которой лица с более длительным анамнезом на фоне выраженных нарушений вентиляционной способности легких отмечали максимально низкое количество баллов (10–14 баллов) при заполнении АСТ-теста ($r=0,19$, $p=0,28$), что представляется вполне очевидным в рамках естественного прогрессирующего течения заболевания.

Учитывая полученные результаты, можно согласиться с мнением ряда авторов, что АСТ действительно емкий и самостоятельный оценочный

инструмент, максимально приближенный к результатам объективного исследования, не требующий проведения исследования функции внешнего дыхания для определения контроля астмы. И, несмотря на некоторую возможность субъективной оценки больными своего самочувствия при заполнении опросника АСТ, его результаты обеспечивают простой и достоверный мониторинг симптомов у пациентов. Тест возможно использовать в стационаре как важный критерий контроля и тяжести заболевания, а также для самоконтроля пациентов в домашних условиях.

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. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, 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 синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке 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 в тонкой кишке 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.

Приложения

Приложение 1. Классификация бронхиальной астмы по клиническому течению заболевания

Легкая эпизодическая (интерmittирующая) астма	• Симптомы реже 1 раза в неделю • Короткие обострения заболевания (от нескольких часов до нескольких дней) • Ночные симптомы 2 раза в месяц и реже • Отсутствие симптомов и нормальная ФВД между обострениями • ОФВ₁ и ПСВ более 80% от должного • Колебания ПСВ менее 20%
Легкая персистирующая астма	• Симптомы от 1 раза в неделю до 1 раза в день • Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон • Ночные симптомы чаще 2 раз в месяц • ОФВ₁ и ПСВ более 80% от должного • Колебания ПСВ 20–30%
Среднетяжелое течение астмы	• Симптомы ежедневные • Обострения могут ограничивать физическую активность и нарушать сон • Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю • ОФВ₁ и ПСВ более 60–80% от должного • Колебания ПСВ более 30%
Тяжелое течение астмы	• Симптомы постоянные • Ограничение физической активности и нарушение сна из-за симптомов астмы • Частые ночные симптомы • ОФВ₁ и ПСВ менее 60% • Колебания ПСВ более 30%

Приложение 2. Критерии контроля бронхиальной астмы

Параметры	Уровень контроля		
	Контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Симптомы днем	Нет (<2 раз в неделю)	>2 раз в неделю	≥3 признаков частичного контроля в неделю
Снижение активности	Нет	Да (любое)	
Симптомы ночью (в т.ч. пробуждение)	Нет	Да (любое)	
Потребность в короткодействующих бронходилататорах	Нет (<2 раз в нед.)	>2 раз в неделю	
Спирометрия	Норма	<80% от должного	

Приложение 3. Опросник АСТ для контроля над астмой

Узнайте свой результат теста по контролю над астмой



- 1** В каждом вопросе выберите ответ, который Вам подходит, обведите соответствующую ему цифру и впишите ее в квадратик справа. Постарайтесь честно отвечать на вопросы. Это поможет Вам и Вашему врачу подробно обсудить, как Вы справляетесь с астмой.



БАЛЛЫ

Вопрос 1

Как часто за **последние 4 недели** астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?

Все время	1	Очень часто	2	Иногда	3	Редко	4	Никогда	5	
-----------	---	-------------	---	--------	---	-------	---	---------	---	--

Вопрос 2

Как часто за **последние 4 недели** Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?

Чаше, чем раз в день	1	Раз в день	2	От 3 до 6 раз в неделю	3	Один или два раза в неделю	4	Ни разу	5	
----------------------	---	------------	---	------------------------	---	----------------------------	---	---------	---	--

Вопрос 3

Как часто за **последние 4 недели** Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов **астмы** (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?

4 ночи в неделю или чаще	1	2-3 ночи в неделю	2	Раз в неделю	3	Один или два раза	4	Ни разу	5	
--------------------------	---	-------------------	---	--------------	---	-------------------	---	---------	---	--

Вопрос 4

Как часто за **последние 4 недели** Вы использовали быстродействующий ингалятор (например, Вентолин, Беротек, Беродуал, Атровент, Сальбутамол, Саламол, Сальбен, Астмопент) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Беродуал, Вентолин Небулы)?

3 раза в день или чаще	1	1 или 2 раза в день	2	2 или 3 раза в неделю	3	Один раз в неделю или реже	4	Ни разу	5	
------------------------	---	---------------------	---	-----------------------	---	----------------------------	---	---------	---	--

Вопрос 5

Как бы Вы оценили, насколько Вам удавалось контролировать **астму** за **последние 4 недели**?

Совсем не удавалось контролировать	1	Плохо удавалось контролировать	2	В некоторой степени удавалось контролировать	3	Хорошо удавалось контролировать	4	Полностью удавалось контролировать	5	
------------------------------------	---	--------------------------------	---	--	---	---------------------------------	---	------------------------------------	---	--

- 2** Сложите баллы и запишите полученный результат.

- 3** Прочитайте, что означает полученный результат.

ИТОГО

--

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) – глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы

GPR (FFAR) – G-протеинсвязывающие рецепторы

TLR (Toll-like receptor) – Толл-подобные рецепторы

Список литературы

1. Ардатская М.Д., Логинов В.А., Минушкин О.Н. Новые возможности диагностики и коррекции микрoэкологических нарушений кишечника // Consilium Medicum. Приложение Гастроэнтерология. – 2013. – №2. – С. 51–58.
2. Ардатская М.Д., Логинов В.А., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста у больных со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка: некоторые аспекты диагностики // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – №112. – С. 30–36.
3. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Патогенетическое лечение синдрома раздраженного кишечника // Фарматека. – 2012. – №7. – С. 18–25.
4. Вялов С.С. Синдром избыточного бактериального роста: особенности патогенеза иммунных нарушений // Русский медицинский журнал. – 2014. – №15. – С. 1083–1087.
5. Галлямова Ю.А. Атопический дерматит и дисбактериоз // Лечащий врач. – 2010. – №10. – С. 14–17.
6. Диетология / А.Ю. Барановский. – СПб., 2008. – С. 60–76.
7. 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. – Т. 22, №5. – С. 56–63.
8. Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д. и др. Перспективы применения пробиотиков при острых инфекциях респираторного тракта // Пульмонология. – 2018 (в печати).
9. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017 – Т. 27, №5. – С. 11–19.

10. Кильдиярова Р.Р. Наглядная детская гастроэнтерология и гепатология: учеб. пособие для вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 124 с.
11. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – 2010. – С. 25–35.
12. Курбатова А.А. Патогенетическое и клиническое значение системы цитокинов и клаудинов у больных с синдромом раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.28 / А.А. Курбатова. – М., 2013.
13. Логинов В.А. Диагностика нарушений микробиома при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т. 9, №4. – С. 104–108.
14. Логинов В.А., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при длительном приеме ингибиторов протонной помпы и больных хроническим атрофическим гастритом // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т. 9, №4. – С. 38–42.
15. Логинов В.А., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста: некоторые аспекты клиники и диагностики // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2013. – №4. – С. 91–95.
16. Малиновская В.В., Коровина Н.А., Захарова И.Н. Коррекция нарушений местного иммунитета при дисбиозе кишечника у детей // Русский медицинский журнал. – 2006. – №1. – С. 57–61.
17. Минушкин О.Н., Логинов В.А. Синдром избыточного бактериального роста у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, длительно принимающих ингибиторы протонной помпы // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – №2. – С. 30–33.
18. Овчаренко С.И. Бронхиальная астма: диагностика и лечение // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, №17.
19. Охотникова Е.Н., Гладуш Ю.И., Иванова Т.П. и др. Использование энтеросорбента «Белый уголь» при аллергических заболеваниях у детей:

- результаты собственных исследований // Современная педиатрия. – 2009. – №4. – С. 1.
- 20.Полуэктова Е.А. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические, клинические и социальные аспекты проблемы: Дис. ... докт. мед. наук: 14.00.05 / Е.А. Полуэктова. – М., 2018.
- 21.Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2013 – Т. 23, №1 – С. 57–65.
- 22.Поцхверашвили Н.Д., Зольникова О.Ю., Кокина Н.И. и др. АСТ-тест как способ контроля бронхиальной астмы // Клиническая медицина. – 2018 (в печати).
- 23.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. – Т. 47, №28(4). – С. 54.
- 24.Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. – 2017.
- 25.Синопальников А.И., Алексеев В.Г., Яковлев В.Н. Бронхиальная астма у лиц пожилого и старческого возраста // Consilium Medicum. Приложение. – 2013. – С. 10–15.
- 26.Синопальников А.И. Контроль над бронхиальной астмой и малые дыхательные пути: существует ли взаимосвязь? // Пульмонология. – 2012. – №6. – С. 127–134.
- 27.Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al. The placenta harbors a unique microbiome // Sci. Transl. Med. – 2014. – Vol. 6. – P. 237.
- 28.Aagaard K., Riehle K., Ma J. et al. Ametagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy // PLoS One. – 2012. – Vol. 7(7). – P. 36–46.

29. Abraham C., Medzhitov R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140, №6. – P. 1729–1737.
30. Abrahamsson T.R., Jakobsson H.E., Andersson A.F. et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age // *Clin. Exp. Allergy*. – 2014. – Vol. 44(6). – P. 50–842.
31. American Academy of Microbiology FAQ: Human Microbiome January. – 2014.
32. Ang Z., Ding J.L. GPR41 and GPR43 in Obesity and Inflammation – Protective or Causative? // *Front. Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 28.
33. Arrieta M.-C., Leah T. Science. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma // *Transl. Med.* – 2015. – Vol. 7, Issue 307.
34. Arumugam M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature*. – 2011, May. – Vol. 473, №7346. – P. 174–180.
35. Avershina E., Storrø O., Øien T. et al. Major faecal microbiota shifts in composition and diversity with age in a geographically restricted cohort of mothers and their children // *FEMS Microbiol. Ecol.* – 2014. – Vol. 87. – P. 280–290.
36. Backhed F., Roswall J., Peng Y. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life // *Cell Host Microbe*. – 2015. – Vol. 17. – P. 5.
37. Balzar S., Strand M., Rhodes D., Wenzel S.E. Immunoglobulin (Ig) E Expression Pattern in Lung: Relation to Systemic IgE and Asthma Phenotypes // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008, Apr. – Vol. 119(4). – P. 855–862.
38. Barboza M. et al. Glycoprofiling bifidobacterial consumption of galactooligosaccharides by mass spectrometry reveals strain specific, preferential consumption of glycans // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2009. – Vol. 75, №23. – P. 7319–7325.
39. Barcik W., Wawrzyniak M., Cezmi A.A., O'Mahony L. Immune regulation by histamine and histamine-secreting bacteria // *Curr. Opin. Immunol.* – 2017. – Vol. 48. – P. 108–113.

40. Barclay L. Benefits of probiotics reviewed // *Am. Fam. Physician.* – 2008. – Vol. 78. – P. 1073e8.
41. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170(8). – P. 836–844.
42. Bjorksten B., Naaber P., Sepp E., Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children // *Clin. Exp. Allergy.* – 1999. – Vol. 29(342). – P. 6.
43. Bouhnik Y., Alain S., Attar A. et al. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 94. – P. 1327–1331.
44. Brown A.J. et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278(13). – P. 11312–11319.
45. Bures J., Cyraný J., Kohoutová D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // *World J. Gastroenterol.* – 2010, June 28. – Vol. 16(24). – P. 2978–2990.
46. Cabana M.D., McKean M., Caughey A.B. et al. Early Probiotic Supplementation for Eczema and Asthma Prevention: A Randomized Controlled Trial // *Pediatrics.* – 2017. – Vol. 140. – P. 3.
47. Charlson E.S., Bittinger K., Chen J. et al. Assessing bacterial populations in the lung by replicate analysis of samples from the upper and lower respiratory tracts // *PloS One.* – 2012. – Vol. 7(9). – P. 42786.
48. Charlson E.S., Bittinger K., Haas A.R. et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 184(8). – P. 957–963.
49. Chassard C., Delmas E., Robert C., Bernalier-Donadille A. The cellulose degrading microbial community of the human gut varies according to the presence or absence of methanogens // *FEMS Microbiol. Ecol.* – 2010. – Vol. 74. – P. 205–213.

50. Claesson M.J. et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly // *Nature*. – 2012, Aug. – Vol. 488. – P. 178–184.
51. Compare D. et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2011, Apr. – Vol. 41(4). – P. 380–386.
52. Cummings J.H., Pomare E.W., Branch W.J. et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood // *Gut*. – 1987. – Vol. 28(10). – P. 1221–1227.
53. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature*. – 2012. – Vol. 505. – P. 559–563.
54. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2010 – Vol. 107. – P. 14691–14696.
55. De Kivit S., Tobin M.C., De Meo M.T. et al. In vitro evaluation of intestinal epithelial TLR activation in preventing food allergic responses // *Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 154(2). – P. 91–99.
56. Del Giudice M.M., Leonardi S., Maiello N., Brunese F.P. Food allergy and probiotics in childhood // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 44. – P. 5.
57. Den Besten G., van Eunen K., Groen A.K. et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism // *J. Lipid Res.* – 2013. – Vol. 54. – P. 2325–2340.
58. Derrien M., Collado M.C., Ben-Amor K. et al. The Mucin degrader *Akkermansia muciniphila* is an abundant resident of the human intestinal tract // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2008. – Vol. 74. – P. 1646–1648.
59. Dethlefsen L., Relman D.A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2011. – Vol. 108. – P. 4554–4561.
60. Di Stefano M., Certo M., Colecchia A. et al. H₂-breath tests: methodological audits in adults and children // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29, Suppl. – P. 8–13.

61. Dibaïse J.K., Young R.J., Vanderhoof J.A. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 4. – P. 11–20.
62. Dickson R.P., Huffnagle G.B. The Lung Microbiome: New Principles for Respiratory Bacteriology in Health and Disease // PLoS Pathog. – 2015. – Vol. 11. – P. 7.
63. Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases // Lancet. – 2014. – Vol. 384. – P. 691–702.
64. Doorley L.A., Le Messurier K.S., Iverson A.R. et al. Humoral immune responses during asthma and influenza co-morbidity in mice // Samarasinghe Immunobiology. Author manuscript. – 2018, Dec 1. – Vol. 222(12). – P. 1064–1073.
65. Dukowicz C., Lacy Brian E., Gary M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Comprehensive Review Andrew // Levine Gastroenterol. Hepatol. (NY). – 2007, Feb. – Vol. 3(2). – P. 112–122.
66. Dy R., Sethi S. The lung microbiome and exacerbations of COPD // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2016. – Vol. 22(3). – P. 196–202.
67. Eckburg P.B. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // Science. – 2005, Jun. – Vol. 308, №5728. – P. 1635–1638.
68. Evsyutina Y., Komkova I., Zolnikova O. et al. Lung microbiome in healthy and diseased individuals // World J. Respirol. – 2017. – Vol. 7(2). – P. 39–47.
69. Falony G., Calmeyn T., Leroy F., De Vuyst L. Coculture fermentations of Bifidobacterium species and Bacteroides thetaiotaomicron reveal a mechanistic insight into the prebiotic effect of inulin-type fructans // Appl. Environ. Microbiol. – 2009. – Vol. 75. – P. 2312–2319.
70. Fan X., Sellin J.H. Review article: Small intestinal bacterial overgrowth, bile acid malabsorption and gluten intolerance as possible causes of chronic watery diarrhoea // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 29. – P. 1069–1077.

- 71.Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, auto immunity and cancer // *Physiol. Rev.* – 2011. – Vol. 91. – P. 151–175.
- 72.Ferreira C.M., Vieira A.T., Vinolo M.A. The Central Role of the Gut Microbiota in Chronic Inflammatory Diseases // *J. Immunol. Res.* – 2014. – Vol. 689492. – P. 10–12.
- 73.Fiocchi A., Pawankar R., Cuello-Garcia C. et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): probiotics // *World Allergy Organ J.* – 2015. – Vol. 8(1). – P. 4–10.
- 74.Flint H.J., Scott K., Duncan S.H. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut // *Gut. Microbes.* – 2012. – Vol. 3, №4. – P. 289–306.
- 75.Ganesh B.P., Versalovic J. Luminal Conversion and Immunoregulation by Probiotics // *Front. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 269.
- 76.Garate I., Garcia-Bueno B., Madrigal J.L.M. et al. Origin and consequences of brain toll-like receptor 4 pathway stimulation in an experimental model of depression // *J. Neuroinflamm.* – 2011. – Vol. 8(151). – P. 1–31.
- 77.Gasbarrini A., Lauritano E.C., Gabrielli M. et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment // *Dig. Dis.* – 2007. – Vol. 25. – P. 237–240.
- 78.Gasbarrini A. et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009 Mar. – Vol. 29, Suppl. 1. – P. 1–49.
- 79.Gerrard J.W., Vickers P., Gerrard C.D. The familial incidence of allergic disease // *Ann. Allergy* – 1976. – Vol. 36. – P. 5.
- 80.Gibbs J., Ince L., Matthews L. et al. An epithelial circadian clock controls pulmonary inflammation and glucocorticoid action // *Nat. Med.* – 2014. – Vol. 20(8). – P. 919–926.
- 81.Gibson Glenn R. Fibre and effects on probiotics (the prebiotic concept) // *Clin. Nutr. Suppl.* – 2004. – Vol. 1(2). – P. 25–31.
- 82.Giovannini M., Agostoni C., Riva E. et al. A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk

- containing *Lactobacillus casei* in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis // *Pediatr. Res.* – 2007. – Vol. 62. – P. 5–20.
83. Grace E., Shaw C., Whelan K., Andreyev H.J. Review article: small intestinal bacterial overgrowth prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013, Oct. – Vol. 38(7). – P. 88.
84. Helin T., Haahtela S., Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study // *Allergy.* – 2002. – Vol. 57(243). – P. 6.
85. Hemarajata P., Gao C., Pflughoeft K.J. et al. *Lactobacillus reuteri* – Specific Immunoregulatory Gene *rsiR* Modulates Histamine Production and Immunomodulation by *Lactobacillus reuteri* // *J. Bacteriol.* – 2013. – Vol. 195(24); 55. – P. 67–76.
86. Herbst T., Sichelstiel A., Schar C. et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 184(2). – P. 198–205.
87. Hevia A., Milani Ch., López P., Donado C.D. Allergic Patients with Long-Term Asthma Display Low Levels of *Bifidobacterium adolescentis* // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 11(2). – P. 78.
88. Hilty M., Burke C., Pedro H. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5(1). – P. 78.
89. Hol J., van Leer E.H., Elink-Schuurman B.E. et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 8. – P. 121–144.
90. Hoog C.M., Lindberg G., Sjöqvist U. Findings in patients with chronic intestinal dysmotility investigated by capsule endoscopy // *BMC Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 7. – P. 29.
91. Hooper L.V., Macpherson A.J. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 159–169.

92. Huang Y.J., Charlson E.S., Collman R.G. et al. The role of the lung microbiome in health and disease. A National Heart, Lung, and Blood Institute workshop report // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013, Jun. – Vol. 15; 187(12). – P. 1382–1387.
93. Human Microbiome Project (HMP). US National Institutes of Health. – 2007.
94. Human Microbiome Project // The NIH Common Fund. Retrieved 8 March. – 2012.
95. Human Microbiome Project. Home NIH Common Fund. – 2018. – Vol. 04. – P. 15.
96. Human Microbiome Project: Diversity of Human Microbes Greater Than Previously Predicted // *Science Daily*. Retrieved 8 March. – 2012.
97. Huttenhower C. et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // *The Human Microbiome Project Consortium. Nature* volume. – 2012. – Vol. 486. – P. 207–214.
98. Ismai I.H., Licciardi P.V., Tang M.L.K. Probiotic effects in allergic disease // *J. Paediatr. Child Health.* – 2013. – Vol. 49(709). – P. 15.
99. Isolauri E., Joensuu J., Suomalainen H. et al. Improved immunogenicity of oral D_xRRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG // *Vaccine.* – 1995. – Vol. 13. – P. 310–312.
100. 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.
101. Ivashkin V., Zolnikova O., Potskherashvili N. et al. Application of probiotics for acute respiratory tract infections // *Ital. J. Med.* – 2018. – Vol. 12(1). – P. 32–38.
102. Iweala O.I., Nagler C.R. Immune privilege in the gut: the establishment and maintenance of non-responsiveness to dietary antigens and commensal flora // *Immunol. Rev.* – 2006. – Vol. 213. – P. 82–100.
103. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed *Bacteroidetes* colonisation and reduced Th1

- responses in infants delivered by caesarean section // *Gut*. – 2012. – Vol. 63. – P. 559–566.
104. Judah L. Ten Times More Microbial Cells than Body Cells in Humans? // *Rosner for Microbe Magazine*. – 2014. – Vol. 9. – P. 2.
 105. Juge N. How Sweet Are Our Gut Beneficial Bacteria? A Focus on Protein Glycosylation in *Lactobacillus* // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19(1). – P. 136.
 106. Jutel M., Akdis M., Akdis C.A. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology // *Clin. Exp. Allergy*. – 2009. – Vol. 39. – P. 1786–1800.
 107. Kalliomäki M., Kirjavainen P., Eerola E. et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 107(1). – P. 29–34.
 108. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T., Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 119(10). – P. 19–21.
 109. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T. et al. Probiotics and prevention of atopic disease. 4-year follow-up of a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 69–71.
 110. Kerlin P., Wong L. Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine // *Gastroenterology*. – 1988. – Vol. 95. – P. 982–988.
 111. Khoshini R. et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth // *Dig. Dis. Sci.* – 2008, Jun. – Vol. 53(6). – P. 1443–1454.
 112. Kirjavainen P.V., Gibson G.R. Healthy gut microflora and allergy: factors influencing development of the microbiota // *Ann. Med.* – 1999. – Vol. 31(2). – P. 88–92.
 113. Kivit S. de, Tobin M.C., De Meo M.T. et al. In vitro evaluation of intestinal epithelial TLR activation in preventing food allergic responses // *Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 154(2). – P. 91–99.

114. Ko F.W., Leung T.F., Hui D.S. et al. Asthma Control Test correlates well with the treatment decisions made by asthma specialists // *Respirology*. – 2009. – Vol. 14(4); 5. – P. 59–66.
115. Koenig J.E., Spor A., Scalfone N. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2011. – Vol. 108(Suppl. 1). – P. 4578–4585.
116. Kuh L.K., Hanania N.A. Targeting IgE in asthma // *Curr. Opin. Pulmon. Med.* – 2012, Jan. – Vol. 18(Issue 1). – P. 1–5.
117. Larsen J.M., Steen-Jensen D.B., Laursen J.M. Divergent pro-inflammatory profile of human dendritic cells in response to commensal and pathogenic bacteria associated with the airway microbiota // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(2). – P. 31976.
118. Lauritano E.C., Gabrielli M., Scarpellini E. et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008, Aug. – Vol. 103, №8. – P. 2031–2035.
119. Liang X., Bushman FD., Fitz Gerald G.A. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2015. – Vol. 112(33). – P. 10479–10484.
120. Lin H.V., Frassetto A., Kowalik E.J.Jr. et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(4). – P. 35240.
121. Marcobal A., Barboza M., Sonnenburg E.D. et al. Bacteroides in the infant gut consume milk oligosaccharides via mucus-utilization pathways // *Cell Host Microbe*. – 2011. – Vol. 10. – P. 507–514.
122. Matsuzaki T. Immunomodulation by treatment with *Lactobacillus casei* strain Shirota // *Int. J. Food Microbiol.* – 1998. – Vol. 26(41; 1). – P. 33–40.
123. Mendes R., Raaijmakers J.M. Cross-kingdom similarities in microbiome functions // *ISME J.* – 2015. – Vol. 9(9). – P. 1905–1907.
124. Mendoza M., Cruz B., Guzman-Banzon A. et al. Comparative Assessment of Asthma Control Test (ACT) and GINA Classification including FEV1 in

- predicting asthma severity // *Phil. Heart Center J.* – 2007. – Vol. 13(2). – P. 149–154.
125. Menzies-Gow G. Chiu Perceptions of asthma control in the United Kingdom: a cross-sectional study comparing patient and healthcare professionals' perceptions of asthma control with validated ACT scores // *Primary Care Respir. Med.* – 2017. – Vol. 27. – P. 48–59.
 126. Michail S. The role of probiotics in allergic diseases // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 5. – P. 5.
 127. Mikula P., Hadrava J., Albrecht T., Tryjanowski P. Large-scale assessment of commensalistic-mutualistic associations between African birds and herbivorous mammals using internet photos // *Peer J.* – 2018, Mar 19. – Vol. 7. – P. 674–688.
 128. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 113(1). – P. 59–65.
 129. Natividad J.M.M., Verdu E.F. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications // *Pharmacol. Res.* – 2013. – Vol. 69. – P. 42–51.
 130. Nelis G.F., Vermeeren M.A., Jansen W. Role of fructose-sorbitol malabsorption in the irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* – 1990. – Vol. 99. – P. 1016–1020.
 131. Nucera G., Gabrielli M., Lupascu A. et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 21. – P. 1391–1395.
 132. Pande C., Kumar A., Sarin Pande S.K. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009, Jun. – Vol. 29(12). – P. 1273–1281.
 133. Parodi A., Capurso G., Perri F. et al. H₂-breath testing for small-intestinal bacterial overgrowth // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 18–22. – P. 29.

134. Quera R.P. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal // *Rev. Med. Chil.* – 2005. – Vol. 133. – P. 1361–1370.
135. Quigley E.M. Small intestinal bacterial overgrowth // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* – 2010, Dec. – Vol. 24, №4. – P. 943–959.
136. Quigley E.M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: What It Is and What It Is Not // *Curr. Opin. Gastroenterology.* – 2014, Mar. – Vol. 30(2). – P. 141–146.
137. Quigley E.M. The gut microbiota and the liver. Pathophysiological and clinical implications // *J. Hepatol.* – 2013, May. – Vol. 58(5).
138. Riordan S.M., McIver C.J., Walker B.M. et al. The lactulose breath hydrogen test and small intestinal bacterial overgrowth // *Am. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 91. – P. 1795–1803.
139. Rodriguez J.M. et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life // *Microb. Ecol. Health Dis.* – 2015. – Vol. 26. – P. 26050.
140. Rogers G.B., Wesselingh S. Precision respiratory medicine and the microbiome // *Lancet Respir. Med.* – 2016. – Vol. 4(1). – P. 73–82.
141. Russel S.L., Gold M.J., Willing B.P. et al. Perinatal antibiotic treatment affects muremicrobiota, immune responses and allergic asthma // *Gut Microbes.* – 2013. – Vol. 4(2). – P. 158–164.
142. Sachdev A.H. Gastrointestinal Bacterial Overgrowth Pathogenesis and Clinical Significance // *Ther. Adv. Chronic Dis.* – 2013, Sep. – Vol. 4(5). – P. 223–231.
143. Salminen S. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children // *Gut.* – 2004. – 53. – P. 1388–1389.
144. Salyers A.A. Bacteroides of the human lower intestinal tract // *Ann. Rev. Microbiol.* – 1984. – Vol. 38. – P. 293–313.
145. Samuelson D.R., Welsh D.A., Shellito J.E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota // *Front. Microbiol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 1085.

146. Shah S.C. et al. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013, Oct. – Vol. 38, №8. – P. 925–934.
147. Schatz M., Mosen D.M., Kosinski M. et al. Validity of the Asthma Control Test completed at home // *Am. J. Manag. Care.* – 2007. – Vol. 13(12). – P. 661–667.
148. Shirai T., Furuhashi K., Suda T., Chida K. Relationship of the asthma control test with pulmonary function and exhaled nitric oxide // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2008. – Vol. 101(6). – P. 608–613.
149. Shor D.B., Barzilai O., Ram M. et al. Gluten sensitivity in multiple sclerosis: experimental myth or clinical truth // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2018. – Vol. 173. – P. 343–349.
150. Smolinska S., Jutel M., Cramer R., O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation // *Allergy.* – 2013. – Vol. 12. – P. 33.
151. Sonnenburg E.D., Sonnenburg J.L. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates // *Cell Metab.* – 2014. – Vol. 20. – P. 779–786.
152. Stotzer P.O., Kilander A.F. Comparison of the 1-gram (14) C-Dxylose breath test and the 50-gram hydrogen glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth // *Digestion.* – 2000. – Vol. 61. – P. 165–171.
153. Strachan D.P. Family size, infection and atopy: the first decade of the “hygiene hypothesis” // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55. – P. 2–10.
154. Tang R.B., Chen S.J. Soluble interleukin 2 receptor and interleukin 4 in sera of asthmatic children before and after a prednisolone course // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2001. – Vol. 86(3). – P. 14–17.
155. The 2018 update of the Global Strategy for Asthma Management and Prevention incorporates new scientific information about asthma.
156. Thomas M., Kay S., Pike J. et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of asthma guidelines-specified control: analysis of a multinational cross-sectional survey // *Prim. Care Respir. J.* – 2009. – Vol. 18(1). – P. 41–49.

157. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota // *Biochem. J.* – 2017. – Vol. 474. – P. 1823–1836.
158. Toh Z.Q., Anzela A., Tang M.L., Licciardi P.V. Probiotic therapy as a novel approach for allergic disease // *Front. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 171.
159. Trompette A., Gollwitzer E. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis // *Nat. Med.* – 2014. – Vol. 20. – P. 159–166.
160. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al. Nature The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world // Available in PMC. – 2013, Jul 12. – Vol. 449(7164). – P. 804–810.
161. Vanderhoof J.A., Young R.J. Etiology and pathogenesis of bacterial overgrowth // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – Vol. 50(6); 6. – P. 88–90.
162. Vega J.M., Badia X., Badiola C. et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT) // *J. Asthma.* – 2007. – Vol. 44(10). – P. 867–872.
163. Venkataraman A., Bassis Ch.M., Beck J.M., Young V.B. Application of a Neutral Community Model To Assess Structuring of the Human Lung Microbiome // *MBio.* – 2015. – Vol. 6(0228). – P. 4–14.
164. Ventura M., Turrone F., Canchaya C. et al. Microbial diversity in the human intestine and novel insights from metagenomics // *Front. Biosci. (Landmark Ed).* – 2009. – Vol. 14. – P. 3214–3221.
165. Whittaker R.H. New concepts of kingdoms or organisms. Evolutionary relations are better represented by new classifications than by the traditional two kingdoms // *Science.* – 1963. – Vol. 163(3863). – P. 50–60.
166. Winkler P., Ghadimi D., Schrezenmeir J., Kraehenbuhl J.P. Molecular and cellular basis of microflora-host interactions // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137. – P. 56e72.

167. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes // *Science*. – 2011. – Vol. 334. – P. 105–108.
168. Yu Z.T., Chen C., Kling D.E. et al. The principal fucosylated oligosaccharides of human milk exhibit prebiotic properties on cultured infant microbiota // *Glycobiology*. – 2013. – Vol. 23. – P. 169–177.
169. Zaidel O. Uninvited Guests: The Impact of Small Intestinal Bacterial Overgrowth on Nutritional Status // *Pract. Gastroenterol.* – 2003, Jun. – Vol. 27(7). – P. 27–34.
170. Zoetendal E.G., Raes J., van den Bogert B. et al. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates // *ISME J.* – 2012. – Vol. 6. – P. 1415–1426.
171. Zolnikova O., Komkova I., Potskherashvili N. et al. Application of probiotics for acute respiratory tract infections // *Ital. J. Med.* – 2018. – Vol. 12. – P. 32–38.