

Кулыгина Юлия Александровна

**СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА
ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Осипенко Марина Федоровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

член-корреспондент РАН

Ливзан Мария Анатольевна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, кафедра факультетской терапии и гастроэнтерологии, заведующий)

доктор медицинских наук

Сабельникова Елена Анатольевна

(Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», дирекция, заместитель директора по научной работе)

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

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2023 года в «_____» часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35); <http://ngmu.ru/dissertation/347>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Состояние внутренних органов во многом определяется микробиотой организма, одним из вариантов нарушения которой является синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР). Под СИБР понимают нарушение микробиома тонкой кишки, характеризующегося количественным и качественным изменением состава микроорганизмов, проявляющегося различными симптомами как со стороны желудочно-кишечного тракта (вздутием, диареей и абдоминальной болью и др.), так и общими (слабостью, снижением массы тела и др.) (Сабельникова Е. А., 2011; Маев И. В., 2016; Ивашкин К. В., 2019; Кучерявый Ю. А., 2020; Князев О. В., 2020; Pimentel M., 2020; Kim S. K., 2019; Pérez de A. E., 2022). Появившиеся в последние годы новые неинвазивные методы диагностики СИБР существенно упростили подходы выявления данного состояния (Плотникова Е. Ю., 2016; Плавник Р. Г., 2021; Ливзан М. А., 2022; Pimentel M., 2020; Takakura W., 2022).

Состояние микробиоты взаимосвязано с повышением проницаемости эпителиального барьера и функционированием плотных межэпителиальных соединений. Разные виды и классы бактерий способствуют формированию иммунологической толерантности и предрасполагают к развитию патологических процессов (Ливзан М. А., 2021; Nagao-Kitamoto H., 2016). Повышение проницаемости эпителиального барьера способствует транслокации (пенетрации) микроорганизмов и продуктов микробного происхождения из просвета кишечника, что приводит к активации иммунных клеток и продукции цитокинов с последующим развитием хронического воспаления разной степени выраженности (Минушкин О. Н., 2017; Rubio-Tapia A., 2009), а также появлению клинических симптомов со стороны разных систем органов.

Наличие СИБР при органических и функциональных заболеваниях кишечника меняет клинические проявления как со стороны пищеварительной системы, так и со стороны других органов, что влияет на качество жизни (Гаус О. В., Ардатская М. Д., 2016; Ливзан М. А., 2020; Кучерявый Ю. А., 2020; Ивашкин К. В., 2021; Шептулин А. А., 2021; Shah A., 2019).

Степень разработанности темы диссертации. Интерес исследователей к изучению роли микробиоты при различных заболеваниях внутренних органов крайне высок. Неоднозначным остается вопрос о роли микробиоты в патогенезе патологии кишечника. Синдром избыточного бактериального роста как вариант нарушения микробиоциноза также активно изучается. По данным литературы, распространённость СИБР среди взрослого населения остаётся не до конца изученной и на настоящий момент составляет около 20 % среди здоровых лиц. У пациентов с органическими и

функциональными заболеваниями кишечника частота выявления СИБР составляет от 78 % до 88 % (Ситкин С. И., 2018; Топчий Т. Б., 2019; Кляритская И. Л., 2021; Takakura W., 2020). Ряд гастроинтестинальных симптомов воспалительных и функциональных заболеваний кишечника и СИБР имеют сходство, поэтому вопросы диагностики, формирования групп риска остаются актуальными как в научном плане, так и с позиций практикующего врача. Практически нет работ, посвященных изучению особенностей состава микробиоты у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в зависимости от наличия СИБР.

Цель исследования. Изучить распространенность и факторы риска синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с воспалительными и функциональными заболеваниями кишечника для уточнения тактики ведения больных.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости синдрома избыточного бактериального роста при воспалительных заболеваниях кишечника и синдроме раздраженного кишечника с помощью водородного дыхательного теста.

2. Изучить клиническое течение, особенности результатов лабораторных, инструментальных методов обследования, применяемой медикаментозной терапии при воспалительных заболеваниях кишечника и синдроме раздраженного кишечника в зависимости от наличия или отсутствия синдрома избыточного бактериального роста.

3. Исследовать показатели качества жизни при воспалительных заболеваниях кишечника и синдроме раздраженного кишечника в зависимости от наличия или отсутствия синдрома избыточного бактериального роста.

4. Оценить особенности микробиоты при болезни Крона с поражением тонкой кишки в зависимости от наличия или отсутствия синдрома избыточного бактериального роста.

5. Оценить эффективность применения 14-дневного курса рифаксими́на-α при воспалительных заболеваниях кишечника с синдромом избыточного бактериального роста.

Научная новизна. Показано, что частота СИБР при ВЗК (язвенном колите и болезни Крона) выше, чем при различных вариантах синдрома раздраженного кишечника (СРК), независимо от характера изменения стула.

Показано, что СИБР проявляется схожей клинической картиной при различных заболеваниях кишечника (органических и функциональных) и характеризуется большей частотой и выраженностью не только гастроинтестинальных симптомов – диареей, вздутием, флатуленцией, но и общими симптомами – плаксивостью и слабостью, а у больных СРК – тошнотой и раздражительностью.

Впервые продемонстрировано, что СИБР встречается чаще в активной фазе (обострение) ВЗК и сопровождается более выраженными изменениями лабораторных показателей (анемией, лейкопенией, повышением СОЭ и С-реактивного белка).

Впервые показано, что СИБР ассоциирован с большей частотой стеатоза печени при воспалительных и функциональных заболеваниях кишечника.

Впервые установлено, что частота СИБР выше при назначении препаратов, замедляющих моторику (лоперамид), что выявлено у больных болезнью Крона и СРК с диареей.

Продemonстрирован положительный эффект применения невсасывающихся антибиотиков (рифаксимин-α) у больных ВЗК с наличием СИБР, проявляющийся уменьшением выраженности и частоты гастроинтестинальных симптомов (абдоминальной боли, вздутия, флатуленции и тошноты) и общих симптомов (слабости, раздражительности, плаксивости и снижения массы тела), и сопровождающийся улучшением показателей качества жизни.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты позволяют сформировать группы риска по наличию СИБР у больных органическими и функциональными заболеваниями кишечника. Клинические проявления СИБР имеют сходства с атакой/обострением как органических, так и функциональных заболеваний кишечника. Обоснован и внедрен терапевтический подход к коррекции СИБР, позволяющий улучшить клиническую симптоматику и повысить качество жизни больных ВЗК. Получены новые данные о составе микробиоты кишечника, ассоциированные с наличием синдрома избыточного бактериального роста.

Методология и методы исследования. Дизайн данной диссертационной работы соответствует критериям одномоментного когортного исследования с элементами когортного проспективного исследования в двух группах больных (ВЗК и СРК), находящихся в условиях гастроэнтерологического стационара (сплошная выборка) и соответствующих критериям включения. Оценивались клинические признаки, особенности течения заболевания, данные лабораторных и инструментальных методов обследования, проводилась оценка качества жизни с помощью специализированных опросников: для больных воспалительными заболеваниями кишечника – IBDQ (опросник качества жизни больных ВЗК), для больных СРК – IBS-QOL (опросник для оценки качества жизни больных, страдающих СРК), для обеих групп больных – SF-36 (неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента). Для диагностики СИБР всем больным проводился водородный дыхательный тест на аппарате «Гастро+» с лактулозой. Больным болезнью Крона с поражением тонкой кишки проводился анализ

микробиоты кишечника с помощью 16S секвенирования в кале. Всем больным ВЗК проводилась коррекция СИБР.

Положения, выносимые на защиту

1. Синдром избыточного бактериального роста при воспалительных заболеваниях кишечника встречается чаще, чем при синдроме раздраженного кишечника (48 % vs 32 %; $p = 0,042$), снижает качество жизни и сопровождается большей частотой не только гастроинтестинальных (диареей, вздутием, флатуленцией), но и общих симптомов (плаксивостью и слабостью), а у больных синдромом раздраженного кишечника еще тошнотой и раздражительностью.

2. Наличие синдрома избыточного бактериального роста у больных воспалительными заболеваниями кишечника ассоциировано с более тяжелым течением основного заболевания: более высоким уровнем активности, непрерывным течением, максимальной эндоскопической активностью, стенозирующим и/или пенетрирующим фенотипами при болезни Крона и большей протяженностью поражения толстой кишки при язвенном колите, признаками трофологического дефицита, применением кортикостероидов, а также более выраженными изменениями со стороны крови (анемией, лейкопенией, повышением СОЭ и С-реактивного белка).

3. У больных болезнью Крона с поражением тонкой кишки при наличии синдрома избыточного бактериального роста определяются особенности микробиома кишечника, заключающиеся в снижении Firmicutes и Bifidobacterium и увеличении некоторых представителей Proteobacteria (рода Klebsiella и OUT Enterobacteriaceae).

Степень достоверности. Достоверность полученных результатов исследования, обоснованность выводов и положений, выносимых на защиту, основаны на достаточном объеме выборки наблюдаемых больных, продуманном дизайне, логично поставленной цели и задачах исследования, а также на всестороннем анализе данных литературы. Обработка полученных данных проводилась с использованием современных статистических программ.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на региональной конференции «Многоликие проблемы кишечника» (Новосибирск, 2015), на 10-й научно-практической конференции «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения болезней внутренних органов. Междисциплинарные проблемы» (Новосибирск, 2016), на региональной конференции «Многоликие проблемы кишечника» (Новосибирск, 2016), на 4-й краевой научно-практической конференции «Современные проблемы гастроэнтерологии: Новые подходы к старым проблемам» (Барнаул, 2016), на региональной конференции

«Многоликие проблемы кишечника» (Новосибирск, 2017), на региональной конференции «Многоликие проблемы кишечника» (Новосибирск, 2018), на 14-й Международном конгрессе ЕССО по воспалительным заболеваниям кишечника (Вена, 2018), на 16-м Сибирском гастроэнтерологическом научном форуме «Новые рубежи гастроэнтерологии» (Новосибирск 2022), на региональной конференции «Многоликие проблемы кишечника» (Новосибирск, 2022).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» Новосибирского государственного медицинского университета (Новосибирск, 2023).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Новосибирского государственного медицинского университета в рамках темы «Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и эпигенетические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний в терапевтической клинике», номер государственной регистрации 121061700029-5.

Внедрение результатов исследования. Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ НСО «ГКБ № 12» (Новосибирск) и гастроэнтерологическом подразделении ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1» (Новосибирск), а также используются в учебно-методической работе со студентами и ординаторами, внедрены в научную работу кафедры пропедевтики внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 15 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 14 статей в журналах категории К1, входящих в список изданий, распределенных по категориям К1, К2, К3, в том числе 11 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 191 странице машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстрированного материала и приложений. Список литературы представлен 197 источниками, из которых 157 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 47 таблиц и 20 рисунков.

Личный вклад автора. Автором работы был проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, а также патентно-информационный поиск для определения степени разработанности темы диссертационного исследования. Были сформулированы цель и задачи исследования, проведен самостоятельный набор больных в исследование, собраны, обобщены и проанализированы клинические данные и данные лабораторно-инструментальных исследований. Автором работы самостоятельно проводился у больных водородный дыхательный тест для определения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов исследования. В ходе работы были сформулированы основные положения, выводы, изложены практические рекомендации и подготовлен материал для публикации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с целью работы и поставленными задачами методом случайной выборки было включено 152 больных воспалительными заболеваниями кишечника из регистра ВЗК города Новосибирска и 100 больных функциональными заболеваниями кишечника (синдромом раздраженного кишечника (СРК), проходивших амбулаторное и стационарное обследование в ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1» и ГБУЗ НСО «ГКБ № 12» и подписавших информированное согласие. Исследование одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 25 от 15.06.2015). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критериями исключения являлись: эндоскопическое и рентгенологическое исследование кишечника в течение 4 недель до проведения водородного дыхательного теста; прием препаратов и заболеваний/состояний, которые влияют на вероятность возникновения СИБР. В соответствии с целью работы и поставленными задачами все больные подверглись клиническому исследованию, проводилась детальная оценка имеющихся симптомов, анамнеза (64 параметра), проведена оценка качества жизни при помощи русифицированной версии опросников SF-36, IBDQ – для больных ВЗК и IBS-QOL – для больных СРК. Всем больным был проведен водородный дыхательный тест на аппарате «Гастро+» с использованием лактулозы для верификации СИБР. При проведении теста после измерения базального уровня водорода в выдыхаемом воздухе больной выпивал лактулозу в дозе 15 мл (10 гр), растворенную в 200 мл воды. Измерение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе проводилось натошак, через 15, 30, 60, 90 и 120 минут. Положительными результатами водородного дыхательного теста считали уровень более 20 ppm при наличии двойного пика уровней водорода (первый в пределах 90 минут) или устойчивый рост более чем на 20 ppm по сравнению с исходным уровнем водорода (Zuo T., 2011; Takakura W., 2020). Положительный результат водородного дыхательного теста свидетельствует о наличии СИБР.

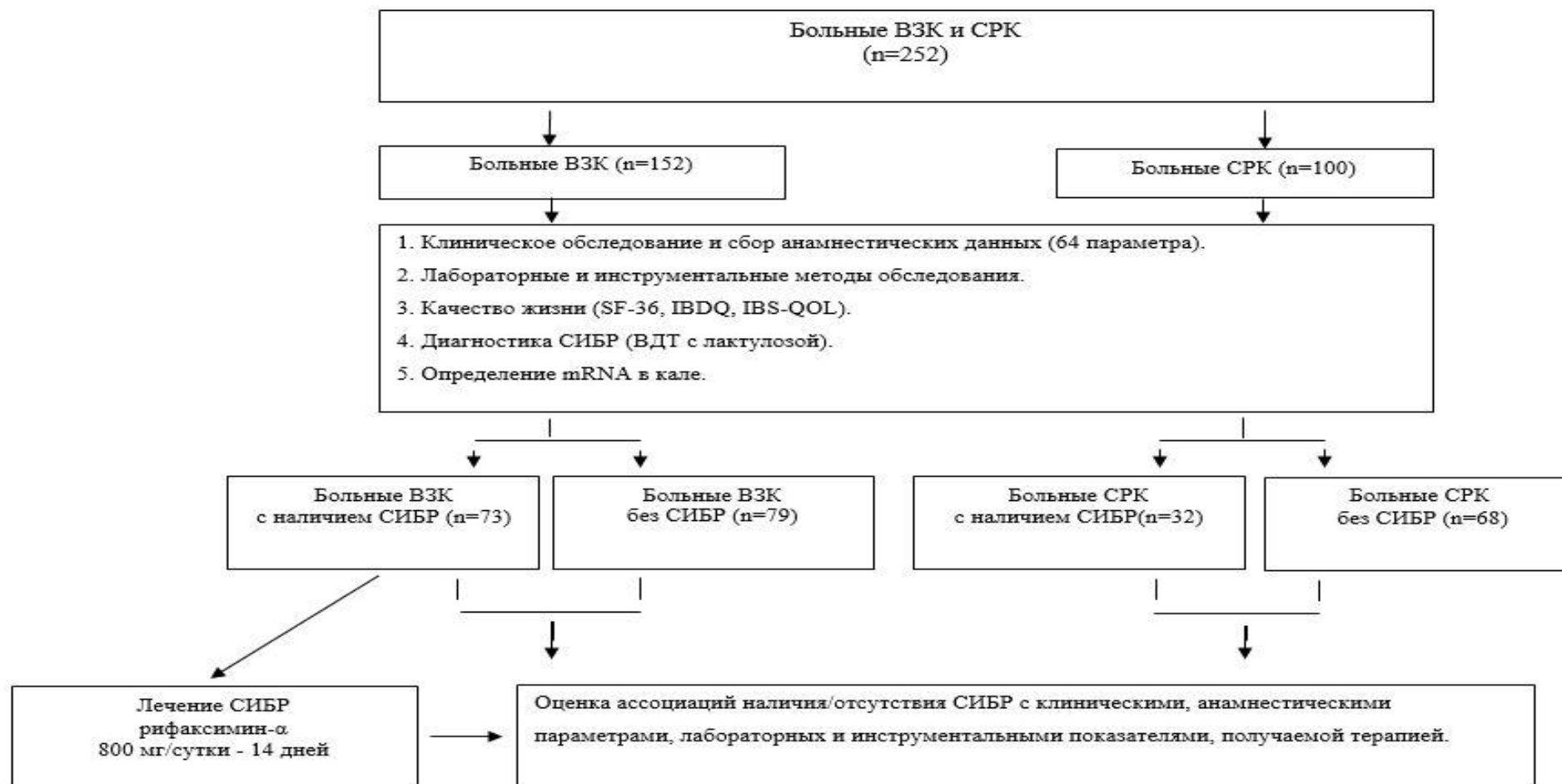


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Был проведен анализ частоты, структуры клинических проявлений, факторов риска СИБР, а также анализ показателей качества жизни в зависимости от результата водородного дыхательного теста.

Из включенных в исследование 152 больных ВЗК у 71 больного был диагностирован СИБР, из них у 36 больных болезнь Крона и у 35 больных язвенный колит. Из 100 больных СРК у 32 – также диагностирован СИБР, из них 20 больных страдали СРК с диареей и 12 больных – СРК без диареи.

У части больных с ВЗК из подгруппы больных болезнью Крона с поражением тонкой кишки был проведен анализ mRNA в кале.

Всем больным из группы с ВЗК, у которых был выявлен СИБР, была назначена 2-недельная терапия рифаксимином-α в суточной дозе 800 мг. Через 4 недели после терапии больным повторно проводился водородный дыхательный тест.

Диагноз ВЗК и СРК устанавливался на основании клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации (Ивашкин В. Т., 2014, 2020) и международных рекомендаций: Римские критерии III (2006) и IV (2016) (Drossman D. A., 2006; Faye A. S., 2022). Оценивались гастроинтестинальные и общие симптомы с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в интервале от 1 до 10 баллов. Слабая выраженность симптома соответствовала 1–4 баллам, умеренная выраженность симптома – 5–6 баллам, сильная выраженность симптома – 7–10 баллам.

Показатели качества жизни оценивались с помощью опросников: для больных ВЗК применялся опросник IBDQ, содержащий 32 вопроса, разделенных на 4 подгруппы, для больных СРК – опросник IBS-QOL, содержащий 34 вопроса, разделенных на 8 подгрупп. Для больных ВЗК и СРК применялся общий опросник SF-36, состоящий из 36 пунктов, которые распределены в 8 шкал.

Анализ кишечной микробиоты осуществлялся с помощью выделения геномной ДНК из фекалий с последующим секвенированием 16S ампликанов. Секвенирование проводили в ЦКП «Геномика» СО РАН (ИХБФМ СО РАН) на секвенаторе MiSeq (Illumina), используя набор Reagent Kit v3 (2 × 300, Illumina).

Методы статистического анализа. Эмпирические распределения данных испытывались на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро – Уилка. Так как закон распределения исследуемых непрерывных показателей отличался от нормального, межгрупповое сравнение производилось непараметрическими критериями.

Дескриптивные характеристики представлены в виде медиана [первый квартиль; третий квартиль] (МЕД [Q1; Q3]) для непрерывных данных; количество пациентов, частота [нижняя граница 95 % доверительного интервала (ДИ); верхняя граница 95 %

ДИ] для бинарных данных с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона; количество и частота пациентов в каждой категории у категориальных данных.

Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался U-критерий Манна – Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95 % ДИ для смещения. Сравнение изменения непрерывных показателей до лечения, после лечения и в отдаленный период внутри групп проводилось критерием Вилкоксона. Бинарные и категориальные показатели между группами сравнивались точным двусторонним критерием Фишера внутри групп до лечения, после лечения и в отдаленный период сравнение проводилось критерием МакНемара. Попарные ассоциации между двумя непрерывными переменными исследовались путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена, между другими типами переменных с помощью бисериальных коэффициентов корреляции. Многофакторной логистической регрессией выявлялись значимые предикторы СИБР. Модели многофакторных регрессий строились методами прямого и обратного шага из однофакторных моделей для ковариант с достигнутым уровнем значимости p не более 0,3. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т. е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$.

Расчет необходимого размера выборки произведен для первичной точки исследования – частота СИБР. В качестве гипотезы использовалось предположение о СИБР у 40 % больных ($P_1 (Y = 1|X = 1) H_0 = 0,4$) и поиска предикторов, которые приводят к повышению шансов СИБР в 1,4 раза и выше ($Odds\ ratio = 1,4$), что эквивалентно увеличению частоты СИБР на 10 % и выше. Для 5 % ошибки первого рода и 90 % мощности в модели логистической регрессии потребуется 231 больной для выявления предикторов, соответствующих гипотезе.

Все статистические расчёты проводились в программах: Statistical Package for Social Sciences (SPSS 23.0) и Rstudio (version 0.99.879 – © 2009–2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com) на языке R (R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота СИБР у больных ВЗК составила 48 %, с практически одинаковой частотой у больных болезнью Крона – 50,7 % и у больных язвенным колитом – 45,7 % ($p = 0,626$). Частота СИБР у больных СРК составила 32 %. Не было получено достоверных различий частоты встречаемости СИБР ($p = 0,286$) в зависимости от характера изменения стула при СРК с диареей (37 %) и СРК без диареи (28 %).

На рисунке 2 видно, что у больных ВЗК с наличием СИБР по сравнению с больными без СИБР чаще встречались следующие симптомы: вздутие, соответственно 92 % против 27 % ($p < 0,001$), флатуленция, соответственно 84 % против 14 % ($p < 0,001$), снижением массы тела (в течение 1 месяца до исследования), соответственно 78 % против 13 % ($p < 0,001$), плаксивость, соответственно 14 % против 1 % ($p = 0,004$) и слабость, соответственно 70 % против 49 % ($p = 0,013$). Не было выявлено различий у больных ВЗК в зависимости от наличия или отсутствия СИБР в частоте таких симптомов, как абдоминальная боль или абдоминальный дискомфорт, тошноты, раздражительности, нарушение сна и дефицита массы тела. Из рисунка 3 видно, что статистически значимо чаще у больных СРК с наличием СИБР по сравнению с больными СРК без СИБР встречаются симптомы вздутия (84 % vs 13 %; $p < 0,001$), флатуленции (91 % vs 9 %; $p < 0,001$), снижения массы тела в течение 1 месяца до исследования (28 % vs 0 %; $p < 0,001$), слабости (59 % vs 10 %; $p < 0,001$), тошноты (19 % vs 3 %; $p = 0,012$), раздражительности (72 % vs 49 %; $p = 0,033$) и плаксивости (28 % vs 6 %; $p = 0,004$).

Основными клиническими проявлениями, ассоциированными с наличием СИБР в тонкой кишке у больных ВЗК и СРК, являются следующие симптомы по данным многофакторного регрессионного анализа: для больных ВЗК – флатуленция (ОШ 53,58; 95 % ДИ 18,91–183,99, $p < 0,001$), плаксивость (ОШ 16,01; 95 % ДИ 1,58–403,2; $p = 0,036$), снижение массы тела в течение месяца до проведения исследования (ОШ 143,56; 95 % ДИ 32,13–954,61; $p < 0,001$), увеличение значения индекса массы тела (ИМТ) на 1 кг/м² (ОШ 0,83; 95 % ДИ 0,73–0,92; $p = 0,001$); для больных СРК – флатуленция (ОШ 110,9; 95 % ДИ 28,11–627,5; $p < 0,001$).

Данные однофакторного регрессионного анализа показали, что при наличии СИБР высок риск симптома вздутия как для больных ВЗК (ОШ 30,84; 95 % ДИ 12,45–89,38; $p < 0,001$), так и для больных СРК (ОШ 35,4; 95 % ДИ 11,7–128,43; $p < 0,001$); симптома слабости для ВЗК (ОШ 2,38; 95 % ДИ 1,23–4,68; $p = 0,011$) и для СРК (ОШ 12,74; 95 % ДИ 4,64–38,84; $p < 0,001$); увеличения частоты диареи на 1 в сутки для ВЗК (ОШ 1,16; 95 % ДИ 1,05–1,28; $p = 0,030$) и для СРК (ОШ 4,36; 95 % ДИ 2,37–10,08; $p < 0,001$). У больных СРК наличие СИБР ассоциировано с тошнотой (ОШ 7,62; 95 % ДИ 1,64–4,32; $p = 0,017$), плаксивостью (ОШ 6,26; 95 % ДИ 1,85–24,97; $p = 0,005$) и раздражительностью (ОШ 2,71; 95 % ДИ 1,12–6,98; $p = 0,031$).

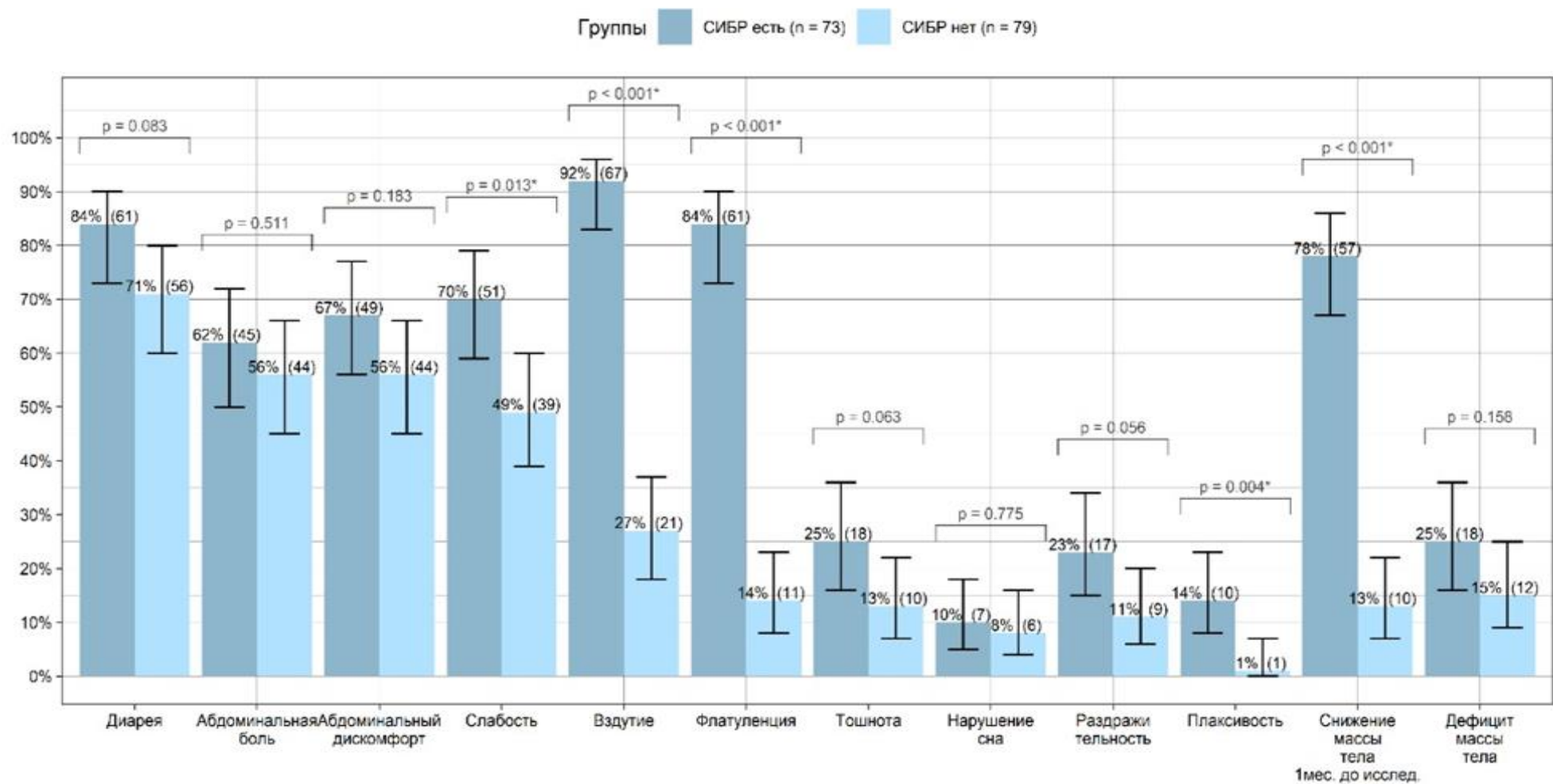


Рисунок 2 – Частота гастроинтестинальных и общих симптомов у больных ВЗК (n = 152) в зависимости от наличия или отсутствия СИБР (%)

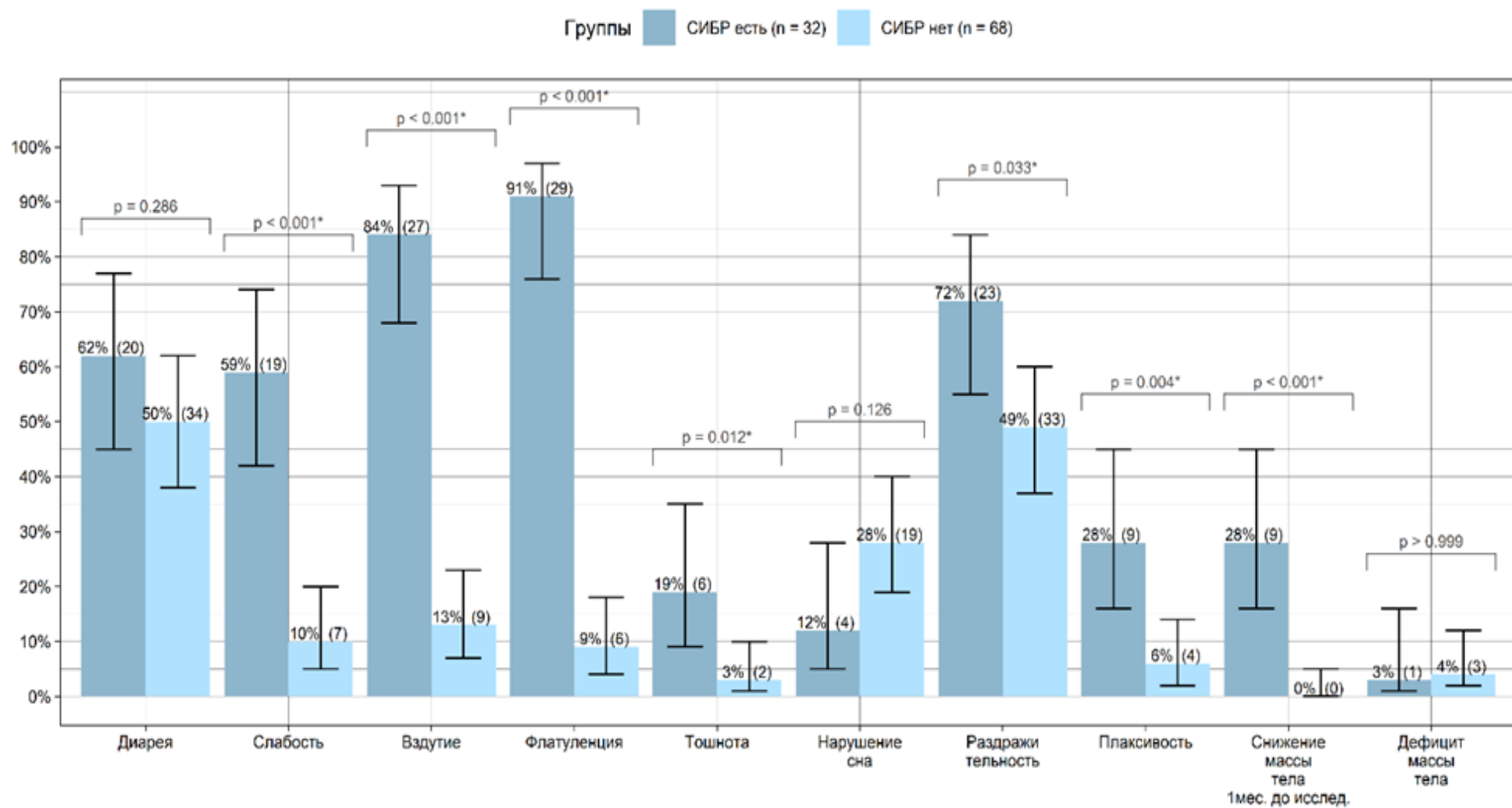


Рисунок 3 – Частота гастроинтестинальных и общих симптомов у больных СРК (n = 100) в зависимости от наличия или отсутствия СИБР (%)

По результатам исследования также статистически значимо отличалось среднее число дефекаций в сутки у больных ВЗК и СРК с СИБР и без СИБР (5 vs 3, $p < 0,001$, для больных ВЗК и 5 vs 2, $p < 0,001$, для больных СРК). В ходе однофакторного регрессионного анализа было выявлено, что увеличение частоты диареи в сутки на 1 дефекацию повышает шанс СИБР как у больных ВЗК, так и у больных СРК (для ВЗК – ОШ 1,16; 95 % ДИ 1,05–1,28; $p = 0,003$; для больных СРК – ОШ 4,36; 95 % ДИ 2,37–10,08; $p < 0,001$).

В ходе однофакторного регрессионного анализа выявлено, что увеличение выраженности абдоминальной боли у больных ВЗК на 1 степень по шкале ВАШ увеличивает риск СИБР в 3,56 раза (95 % ДИ 1,71–8,43; $p = 0,002$), а уменьшение частоты абдоминальной боли на 1 степень ассоциировано с понижением шансов СИБР у больных ВЗК в 0,67 раза (95 % ДИ 0,47–0,94; $p = 0,022$), у больных СРК в 0,68 раза (95 % ДИ 0,45–0,96; $p = 0,038$). Схожие ассоциации у больных ВЗК и у больных СРК были выявлены между СИБР и абдоминальным дискомфортом. Увеличение выраженности абдоминального дискомфорта у больных ВЗК на 1 степень увеличивает шансы СИБР в 4,47 раза (95 % ДИ 1,62–16,14; $p = 0,009$).

Увеличение активности патологического процесса на 1 степень у больных ВЗК ассоциировано с наличием СИБР (ОШ 3,31; 95 % ДИ 2,07–5,56; $p < 0,001$). Наличие ремиссии ВЗК уменьшает шанс СИБР (ОШ 0,25; 95 % ДИ 0,09–0,62; $p = 0,005$).

Непрерывное течение ВЗК чаще встречалось среди больных ВЗК с наличием СИБР, чем среди больных ВЗК без СИБР (23 % vs 8 %; $p = 0,046$) и увеличивает шансы СИБР в 3,69 раза (95 % ДИ 1,43–10,979; $p = 0,01$). Редко-рецидивирующая форма заболевания у больных ВЗК уменьшает шансы СИБР в 0,45 раза (95 % ДИ 0,23–0,86; $p = 0,016$). У больных ВЗК с СИБР чаще встречается среднетяжелое течение на момент проведения водородного дыхательного теста, чем у больных ВЗК без СИБР (45 % vs 23 %; $p = 0,017$). Легкое течение заболевания чаще встречается среди больных ВЗК без СИБР (36 % vs 68 %; $p < 0,001$).

У больных ВЗК с наличием СИБР чаще чем у больных ВЗК без СИБР была выявлена умеренная эндоскопическая активность (57 % vs 32 %; $p = 0,017$). У больных ВЗК без СИБР чаще была выявлена минимальная эндоскопическая активность (39 % vs 19 %; $p = 0,039$). В ходе однофакторной логистической регрессии было установлено, что максимальная эндоскопическая активность у больных ВЗК увеличивает риск СИБР в 6,0 раза (95 % ДИ 1,51–40,02; $p = 0,24$). А минимальная эндоскопическая активность у больных ВЗК уменьшает шансы СИБР в 0,35 раза (95 % ДИ 0,16–0,75; $p = 0,008$).

У больных язвенным колитом без СИБР чаще встречались проктиты, чем у больных с наличием СИБР (56 % vs 24 %; $p = 0,007$). В ходе однофакторной

логистической регрессии было выявлено, что наличие проктита у больных язвенным колитом уменьшает шансы СИБР в 0,26 раза (95 % ДИ 0,1–0,65; $p = 0,005$), а увеличение протяженности поражения толстой кишки у больных язвенным колитом на 1 ступень увеличивает риск СИБР в 1,93 раза ($p = 0,015$).

В настоящем исследовании наличие стенозирующего (39 % vs 6 %; $p = 0,001$) и пенетрирующего (31 % vs 9 %; $p = 0,035$) фенотипов у больных болезнью Крона было связано с наличием СИБР. В ходе многофакторной регрессии было выявлено, что стенозирующий фенотип у больных болезнью Крона увеличивает шансы СИБР в 11,87 раза (95 % ДИ 2,04–101,41; $p < 0,001$). В ходе однофакторной логистической регрессии было выявлено, что пенетрирующий фенотип болезни Крона также увеличивает шансы СИБР в 4,69 раза ($p = 0,028$).

Было выявлено, что у больных ВЗК с СИБР чаще встречалась стероидорезистентность (11 % случаев), чем у больных ВЗК без СИБР (3 % случаев) ($p = 0,05$).

У больных ВЗК были выявлены ассоциации наличия СИБР со следующими изменениями периферической крови: анемией (ОШ 5,04; 95 % ДИ 2,46–10,82; $p < 0,001$), лейкопенией (ОШ 7,57; 95 % ДИ 3,42–18,3; $p < 0,001$), повышением СОЭ (ОШ 2,56; 95 % ДИ 1,28–5,25; $p = 0,009$) и СРБ (ОШ 3,05; 95 % ДИ 1,21–8,45; $p = 0,023$).

У больных ВЗК с СИБР чаще встречался стеатоз, чем у больных ВЗК без СИБР (39 % vs 22 %; $p = 0,021$). У больных СРК также чаще встречался стеатоз при наличии СИБР, чем у больных СРК без СИБР (25 % vs 2 %; $p = 0,028$).

В ходе однофакторной логистической регрессии было выявлено, что применение кортикостероидов у больных ВЗК повышает шансы СИБР в 4,2 раза (95 % ДИ 2,07–7,34; $p = 0,02$), а прием препаратов 5-АСК уменьшают шансы СИБР у больных язвенным колитом в 0,29 раза (95 % ДИ 0,09–0,84; $p = 0,027$). В ходе однофакторной логистической регрессии нами было выявлено, что применение лоперамида повышает шансы СИБР и у больных болезнью Крона (ОШ 1,52; 95 % ДИ 1,0–3,67; $p = 0,011$), и у больных СРК с диареей (ОШ 2,2; 95 % ДИ 1,27–3,51; $p = 0,019$).

У больных ВЗК и у больных СРК выявлено статистически значимое снижение уровня качества жизни по основным шкалам, отражающим сферы физического и психического здоровья при использовании опросника SF-36 и специфических опросников (IBDQ и IBS-QOL).

У больных болезнью Крона с поражением тонкой кишки с наличием СИБР чаще обнаруживается снижение *Firmicutes* и *Bifidobacterium* и увеличение некоторых представителей *Proteobacteria*. Так, с большей частотой у больных болезнью Крона с поражением тонкой кишки с наличием СИБР встречается род бактерий *Chryseobacterium* ($p = 0,045$), род *Klebsiella* ($p = 0,045$), *OUT Phocaecola* ($p = 0,045$), *OUT Enterobacteriaceae*

($p = 0,045$) и реже встречается порядок *Pasteurellales* ($p = 0,031$), семейство *Peptoniphilaceae* ($p = 0,023$), род *Solobacterium* ($p = 0,002$), рода *Haemophilus* ($p = 0,031$), *OUT Lachnospiraceae* ($p = 0,045$), штаммы *Bifidobacterium* ($p = 0,019$).

Как видно из рисунка 4, после проведенного курса коррекции СИБР произошло значимое снижение частоты гастроинтестинальных и неспецифичных симптомов. Частота вздутия снижалась с 92 % до 23 % ($p < 0,001$), частота флатуленции снизилась с 82 % до 18 % ($p < 0,001$), что объяснимо тем, что данные симптомы более характерны для СИБР, чем для ВЗК. Также было выявление снижения частоты абдоминальной боли с 62 % до 4 % ($p = 0,003$), тошноты с 19 % до 3 % ($p = 0,004$). Наблюдалось также снижение частоты встречаемости неспецифических общих симптомов: раздражительности с 26 % до 15 % ($p = 0,023$) и плаксивости с 16 % до 6 % ($p = 0,041$), что говорит о том, что своевременная и адекватная коррекция СИБР приводит к улучшению психоэмоциональной сферы больных ВЗК. У больных ВЗК с СИБР после приема рифаксими́на не было выявлено ни одного случая наличия снижения массы тела в течение 1 месяца до исследования ($p < 0,001$).

Анализ показателей качества жизни у больных ВЗК, прошедших курс терапии, у которых был проведен повторно водородный дыхательный тест, продемонстрировал достоверное повышение показателей по шкалам опросника SF-36: «физическое функционирование» – 45 [30; 70] vs 75 [63,75; 85] ($p < 0,001$); «ролевые ограничения, связанные с физическим состоянием» – 0 [0; 25] vs 50 [25; 75] ($p < 0,001$), «физическая боль» – 50 [30; 70] vs 30 [20; 50] ($p < 0,001$), «общее здоровье» – 60 [55; 65] vs 66 [50; 68] ($p < 0,001$), «психическое здоровье» – 60 [52; 68] vs 66 [60; 72] ($p < 0,001$), «ролевые ограничения, связанные с эмоциональным состоянием» – 33 [0; 67] vs 67 [33; 100] ($p < 0,001$) и «социальное функционирование» – 50 [50; 50] vs 56 [40; 62] ($p = 0,021$).

После курса приема рифаксими́на произошло достоверное увеличение показателей качества жизни по всем шкалам специализированного опросника IBDQ: кишечные факторы 40 [36; 45] vs 54 [49,75; 57] ($p < 0,001$), системные факторы 20 [18; 22] vs 25 [22,75; 27,25] ($p < 0,001$), эмоциональные факторы 51 [45; 57] vs 62,5 [56; 67,25] ($p < 0,001$) и социальные факторы 22 [19; 25] vs 27 [24; 30] ($p < 0,001$).

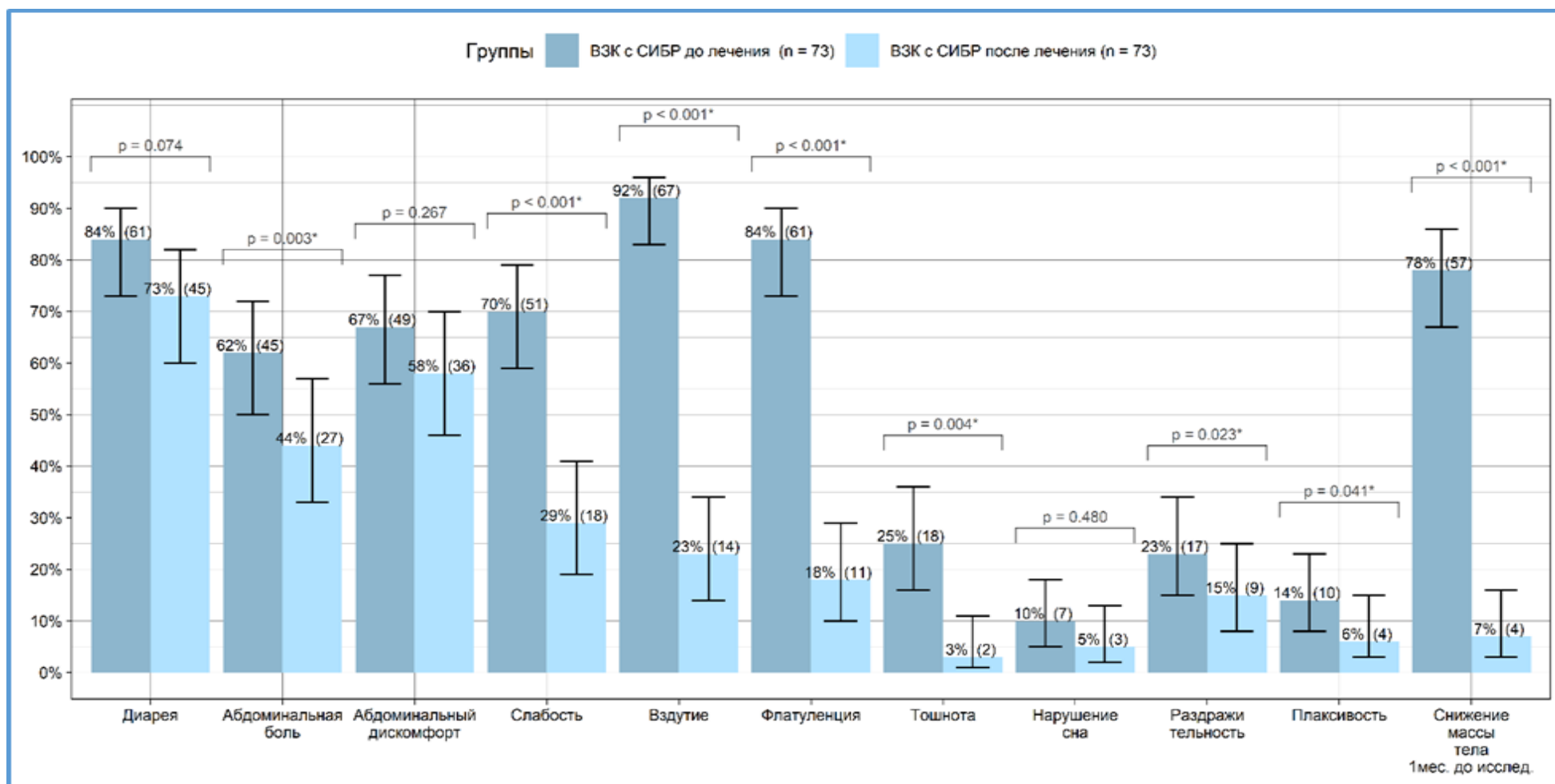


Рисунок 4 – Частота симптомов у больных ВЗК (n = 73) с наличием СИБР до и после лечения рифаксимином в течение 14 дней в дозе 800 мг в сутки (%).

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости синдрома избыточного бактериального роста при воспалительных заболеваниях кишечника составила 48 %: при язвенном колите – 45,7 %, при болезни Крона – 50,7 % ($p = 0,626$). Частота встречаемости синдрома избыточного бактериального роста при синдроме раздраженного кишечника составила 32 % независимо от характера изменения стула: при диарее – 37 %, без диареи – 28 % ($p = 0,286$).

2. Основными клиническими проявлениями, ассоциированными с наличием синдрома избыточного бактериального роста, при воспалительных заболеваниях кишечника и синдроме раздраженного кишечника являются по результатам многофакторного регрессионного анализа: флатуленция (соответственно, ОШ 53,58; $p < 0,001$, и ОШ 110,9; $p < 0,001$), у больных воспалительными заболеваниями кишечника – плаксивость (ОШ 16,01; $p = 0,036$), снижение массы тела в течение 1 месяца до исследования (ОШ 143,56; $p < 0,001$), увеличение ИМТ на 1 кг/м² (ОШ 0,83; $p = 0,001$); по результатам однофакторного регрессионного анализа: вздутие (соответственно, ОШ 30,84; $p < 0,001$, и ОШ 35,4; $p < 0,001$), слабость (соответственно, ОШ 2,38; $p = 0,011$, и ОШ 12,74; $p < 0,001$), увеличение частоты диареи на 1 дефекацию в сутки (соответственно, ОШ 1,16; $p = 0,030$, и ОШ 4,36; $p < 0,001$) и плаксивость при синдроме раздраженного кишечника (ОШ 6,26; $p = 0,005$).

3. Факторами риска наличия синдрома избыточного бактериального роста при воспалительных заболеваниях кишечника являются по данным однофакторного регрессионного анализа – непрерывное течение (ОШ 3,69; $p = 0,01$), увеличение активности на 1 ступень (ОШ 3,31; $p < 0,001$), максимальная эндоскопическая активность (ОШ 6,0; $p = 0,24$), среднетяжелая атака (ОШ 6,59; $p < 0,001$), пенетрирующий фенотип (ОШ 4,69; $p = 0,028$) при болезни Крона, при язвенном колите – увеличение протяженности поражения толстой кишки на 1 ступень (ОШ 1,93; $p = 0,015$); по данным многофакторного регрессионного анализа стенозирующий фенотип (ОШ 10,5; $p = 0,003$) при болезни Крона.

4. Факторами, ассоциированными с синдромом избыточного бактериального роста, являются при воспалительных заболеваниях кишечника – анемия (ОШ 5,04; $p < 0,001$), лейкопения (ОШ 7,57; $p < 0,001$), повышение СОЭ (ОШ 2,56; $p = 0,009$) и СРБ (ОШ 3,05; $p = 0,023$), применение кортикостероидов (ОШ 4,2; $p = 0,02$); при воспалительных заболеваниях кишечника и синдроме раздраженного кишечника – наличие стеатоза печени (соответственно ОШ 2,34; $p = 0,021$, и ОШ 1,75; $p = 0,037$), применение лоперамида при болезни Крона (ОШ 1,52; $p = 0,011$) и синдроме раздраженного кишечника с диареей (ОШ 2,2; $p = 0,019$).

5. Наличие синдрома избыточного бактериального роста при воспалительных заболеваниях кишечника и синдроме раздраженного кишечника ассоциировано со снижением показателей качества жизни, отражающих физическое и психическое здоровье при использовании как специфических опросников (IBDQ и IBS-QOL), так и при использовании опросника SF-36 (кроме шкал «вitalности», «социальное функционирование» – при воспалительных заболеваниях кишечника, шкал «общее здоровье», «vitalность» при синдроме раздраженного кишечника).

6. Назначение рифаксими́на-α при воспалительных заболеваниях кишечника с синдромом избыточного бактериального роста приводит к снижению частоты гастроинтестинальных и общих симптомов: вздутия ($p < 0,001$), флатуленции ($p < 0,001$), абдоминальной боли ($p = 0,003$), тошноты ($p = 0,004$) и раздражительности ($p = 0,023$), что сопровождается ростом показателей качества жизни.

7. При болезни Крона с поражением тонкой кишки наличие синдрома избыточного бактериального роста ассоциировано с большей частотой встречаемости рода бактерий *Chryseobacterium* ($p = 0,045$), рода *Klebsiella* ($p = 0,045$), *OUT Phocaecola* ($p = 0,045$), *OUT Enterobacteriaceae* ($p = 0,045$) и уменьшением представителей *Pasteurellales* ($p = 0,031$), семейства *Peptoniphilaceae* ($p = 0,023$), рода *Solobacterium* ($p = 0,002$), рода *Haemophilus* ($p = 0,031$), *OUT Lachnospiracea* ($p = 0,045$) и штаммов *Bifidobacterium* ($p = 0,019$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать больным с органическими и функциональными заболеваниями кишечника при возникновении или усилении гастроинтестинальных (флатуленции, вздутия) и общих (снижения массы тела, слабости, плаксивости) симптомов проводить обследование на наличие синдрома избыточного бактериального роста.

2. Рекомендуется больным воспалительными заболеваниями кишечника при выявлении анемии, лейкопении, повышения СОЭ и С-реактивного белка, наличия стеатоза печени, длительном приеме кортикостероидов проводить обследование на наличие синдрома избыточного бактериального роста.

3. При воспалительных заболеваниях кишечника, в случае выявления синдрома избыточного бактериального роста, рекомендуется проводить его коррекцию рифаксимином в дозе 800 мг/сут в течение 14 дней.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Частота синдрома избыточного бактериального роста у больных разных гастроэнтерологических групп / Ю. А. Кулыгина, Ю. В. Макарова, А. Е. Опре [и др.] // **Медицина и образование в Сибири**. – 2014. – № 3. – С. 68–76.

2. Значение регистра воспалительных заболеваний кишечника для оценки качества лечебно-диагностических мероприятий / М. Ф. Осипенко, Е. Ю. Валуйских,

И. О. Светлова [и др., в том числе **Ю. А. Кулыгина**] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2016. – № 9 (133). – С. 42–47.

3. Что мы знаем о синдроме избыточного бактериального роста / М. Ф. Осипенко, М. И. Скалинская, **Ю. А. Кулыгина** [и др.] // **Медицинский совет**. – № 9. – 2016. – С. 70–74.

4. **Кулыгина, Ю. А.** Показатели качества жизни у больных воспалительными заболеваниями кишечника с синдромом избыточного бактериального роста (по данным Новосибирского регистра) / **Ю. А. Кулыгина**, М. Ф. Осипенко // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2017. – № 9 (145). – С. 30–34.

5. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста и ассоциированные с ним факторы у больных воспалительными заболеваниями кишечника (по данным Новосибирского регистра) / **Ю. А. Кулыгина**, М. Ф. Осипенко, М. И. Скалинская, К. Д. Пальчунова // **Терапевтический архив**. – 2017. – Т. 89, № 2. – С. 15–19.

6. Регистр воспалительных заболеваний кишечника в г. Новосибирске: итоги 2016 / М. Ф. Осипенко, Е. Ю. Валуйских, И. О. Светлова [и др., в том числе **Ю. А. Кулыгина**] // **Сибирский научный медицинский журнал**. – 2017. – № 1. – С. 61–67.

7. Синдром избыточного бактериального роста у пациентов после холецистэктомии по поводу ЖКБ с воспалительными заболеваниями кишечника / **Ю. А. Кулыгина**, Ю. В. Макарова, Я. А. Краснер, М. Ф. Осипенко // **Доказательная гастроэнтерология**. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 55b–56.

8. Кулыгина, Ю. А. Синдром избыточного бактериального роста у 34-летней больной с болезнью Крона // **Ю. А. Кулыгина**, М. Ф. Осипенко, Е. А. Бикбулатова // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2018. – Т. 155, № 7. – С. 163–165.

9. Синдром избыточного бактериального роста и гастроинтестинальные симптомы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / **Ю. А. Кулыгина**, М. Ф. Осипенко, В. Л. Лукинов [и др.] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2018. – № 11. – С. 68–74.

10. Частота и особенности неалкогольного стеатогепатоза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Новосибирской области: одноцентровое поперечное одномоментное исследование 245 больных / Я. А. Краснер, **Ю. А. Кулыгина**, Е. Ю. Валуйских, М. Ф. Осипенко // **Альманах клинической медицины**. – 2019. – Т. 46, № 5. – С. 464–473.

11. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with Crohn disease is not only associated with a more severe disease, but is also marked by dramatic changes in the gut microbiome / **Y. A. Kulygina**, M. F. Osipenko, M. A. Skalinskaya [et all.] // **Journal of Crohns & Colitis**. – 2019. – Т. 13, № S1. – С. S544.

12. **Кулыгина, Ю. А.** Особенности течения синдрома раздраженного кишечника при присоединении синдрома избыточного бактериального роста / **Ю. А. Кулыгина**, М. Ф. Осипенко // **РМЖ (Русский медицинский журнал)**. – 2022. – Т. 6, № 5. – С. 232–236.

13. **Кулыгина, Ю. А.** Особенности микробиоты у пациентов с болезнью Крона в зависимости от наличия синдрома избыточного бактериального роста / **Ю. А. Кулыгина, М. Ф. Осипенко, Т. Ю. Аликина** // РМЖ (Русский медицинский журнал). – 2022. – Т. 6, № 5. – С. 221–226.
14. **Кулыгина, Ю. А.** Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке утяжеляет клиническую картину воспалительных заболеваний кишечника / **Ю. А. Кулыгина, М. Ф. Осипенко** / **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2023. – № 4. – С. 49–54.
15. **Кулыгина, Ю. А.** Качество жизни больных с воспалительными заболеваниями кишечника и синдромом раздраженного кишечника: что общего? / **Ю. А. Кулыгина, М. Ф. Осипенко** / **Эффективная фармакотерапия**. – 2023. – Т. 19, № 8. – С. 50–56.
16. Частота синдрома избыточного бактериального роста у больных разных гастроэнтерологических групп / М. Ф. Осипенко, **Ю. А. Кулыгина**, Ю. В. Макарова [и др.] // Авиценна-2014 : материалы 5-й Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2014. – С. 174–175.
17. Емельянов, Д. С. Частота синдрома избыточного бактериального роста у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в нагрузке альдитами в сравнении с олигосахаридами / Д. С. Емельянов, З. Х. Мусурманкулова, **Ю. А. Кулыгина** // Авиценна-2018 : материалы 9-й Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2018. – С. 116–118.
18. Сон Ен Сун. Качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника в зависимости от наличия синдрома избыточного бактериального роста / Ен Сун Сон, А. О. Тимофеева, **Ю. А. Кулыгина** // Авиценна-2018 : материалы 9-й Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2018. – С. 120–122.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
ВЗК	–	воспалительные заболевания кишечника
ИМТ	–	индекс массы тела (индекс Кетле)
СИБР	–	синдром избыточного бактериального роста
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
СРБ	–	С-реактивный белок
СРК	–	синдром раздраженного кишечника
СРБ-Д	–	синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи
СРК-БД	–	синдром раздраженного кишечника без диареи