ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

на тему: Особенности метаболических нарушений у больных дисбактериозом кишечника

Выполнила студентка 15.С04 группы

Даниленко Анастасия Владимировна

Научный руководитель:

д. м. н., профессор

Дерюгин Михаил Владимирович

Санкт-Петербург

2021 год

**Оглавление**

[Список сокращений 4](#_Toc72768118)

[Введение 5](#_Toc72768119)

[Глава 1. Обзор литературы 8](#_Toc72768122)

[1.1. Нормальная микрофлора кишечника 8](#_Toc72768123)

[1.2. Нормальная микрофлора кишечника и обмен веществ 11](#_Toc72768124)

[1.3. Дисбактериоз кишечника 17](#_Toc72768125)

[1.4. Дисбактериоз кишечника и обмен веществ 25](#_Toc72768126)

[1.5. Хронические заболевания кишечника и обмен веществ 30](#_Toc72768127)

[Глава 2. Материалы и методы 34](#_Toc72768128)

[2.1 Характеристика обследуемых лиц 34](#_Toc72768129)

[2.2 Методы исследования 35](#_Toc72768130)

[2.3 Статическая обработка результатов исследований 36](#_Toc72768131)

[Глава 3. Результаты исследования 37](#_Toc72768132)

[3.1. Показатели липидного обмена у пациентов с дисбактериозом кишечника и у больных с хроническими заболеваниями ЖКТ в зависимости от пола 37](#_Toc72768133)

[3.2. Изменение показателей липидного обмена в зависимости от степени выраженности дисбактериоза кишечника 39](#_Toc72768134)

[3.3. Показатели липидного обмена у больных с хроническими заболеваниями кишечника 40](#_Toc72768135)

[3.4. Показатели углеводного, белкового, азотного и пуринового обменов у пациентов с дисбактериозом кишечника и у больных с хроническими заболеваниями ЖКТ в зависимости от пола 43](#_Toc72768136)

[3.5. Показатели углеводного, белкового, азотного и пуринового обменов у пациентов с дисбактериозом кишечника в зависимости от степени выраженности дисбактериоза кишечника 45](#_Toc72768137)

[3.6. Показатели углеводного, белкового, азотного и пуринового обменов у больных с хроническими заболеваниями кишечника 46](#_Toc72768138)

[3.7. Изучение маркеров воспаления у пациентов с дисбактериозом кишечника и у больных с гастродуоденальными заболеваниями в зависимости от пола 48](#_Toc72768139)

[3.8. Изменение маркеров воспаления у пациентов с дисбактериозом кишечника в зависимости от степени тяжести 50](#_Toc72768140)

[3.9. Изменение концентрации СРБ у больных с хроническими заболеваниями кишечника 51](#_Toc72768141)

[Заключение 53](#_Toc72768142)

[Выводы 55](#_Toc72768143)

[Список литературы 56](#_Toc72768148)

[Приложения 61](#_Toc72768150)

# Список сокращений

КА – коэффициент атерогенности

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

СРБ – С-реактивный белок

БК – болезнь Крона

ХС – холестерин

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ТГ – триглицериды

ЯБ ДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

ЖК – желчные кислоты

ГЖХ – газожидкостная хроматография

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЛПС – липополисахарид

ПОЛ – перекисное окисление липидов

РЭС – ретикуло-эндотелиальная система

ЯК – язвенный колит

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВП – внекишечные проявления

ПХС – первичный склерозирующий холангит

# Введение

**Актуальность темы.**

Обмен веществ в организме человека является достаточно стабильным процессом и мало зависит от каких-либо внешних и внутренних изменений [Гевандова М.Г., Федоренко Н.Н., Ходжаян А.Б., 2017]. В случае дисбаланса метаболизма возникают значимые последствия для организма в целом, что приводит к сахарному диабету, нарушению липидного обмена, гипо- и диспротеинемии и другим патологическим состояниям и заболеваниям [Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. 2007]. Многие физиологические основы стабильности метаболического статуса заложены в нормальной функции кишечника. Согласно гипотезе Carneiro de Moura 2001 г., при неблагоприятных изменениях микрофлоры кишечника может нарушаться липидный обмен [Carneiro de Moura**, 2001**]. Многие авторы также указывали на нарушения других видов обмена веществ при изменениях микробиоты [Драпкина О.М., Широбоких О.Е., 2018]. Эти теоретические положения легли в основу различных исследований и терапевтических стратегий. Пациентам с метаболическими нарушениями активно назначались про- и пребиотики для нормализации липидного и других видов обмена веществ [Parnell J.A, Reimer R.A., 2009; Mofidi F. et al, 2017; Everard A. et al, 2013]. Однако некоторые авторы не находили параллелей в изменении микробиоценоза кишечника и нарушениях метаболизма [Giacco R. et al, 2004]. Нами была поставлена задача проверить теорию Карнейро де Мура о том, что патологические изменения микрофлоры кишечника приводят к изменениям липидного обмена на практике.

**Цель исследования**: изучить показатели обмена веществ у пациентов с дисбактериозом кишечника и у больных с хроническими заболеваниями ЖКТ.

**Задачи исследования**:

1. Изучить состояние липидного обмена у пациентов с дисбактериозом кишечника и пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ.
2. Изучить показатели углеводного, белкового, азотного и пуринового обмена у пациентов с дисбактериозом кишечника и пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ.
3. Изучить уровень маркеров воспаления у пациентов с дисбактериозом кишечника и пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ.

**Научное и практическое значение работы.**

В работе показано, что в зависимости от степени тяжести дисбактериоза кишечника нарушения липидного обмена нарастают, главным образом, увеличивается коэффициент атерогенности (КА) за счет снижения концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Также происходит увеличение уровня воспалительных маркеров, в частности С-реактивного белка (СРБ), и уровня мочевой кислоты. Выявленные изменения могут требовать медикаментозной коррекции.

В зависимости от нозологической формы также выявляются нарушения метаболического обмена. Так у больных в группе болезни Крона (БК) существенно выше уровень мочевой кислоты, по сравнению с другими подгруппами больных. Самые высокие показатели липидного обмена: общего холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ) и КА отмечаются в подгруппе пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) и в подгруппе с БК. Максимальный уровень СРБ наблюдается также у пациентов с БК. В свою очередь, самые низкие показатели всех видов метаболического обмена выявляются в подгруппе больных с целиакией.

**Личный вклад автора.**

Автором была составлена компьютерная база данных, осуществлена статистическая обработка результатов исследования, которая явилась основой для последующего написания дипломной работы, подготовлен обзор научных публикаций и текст исследования.

**Объем и структура работы.**

Дипломная работа изложена на 61 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и выводов. Работа содержит 3 таблицы и 12 рисунков. Библиографический указатель включает 36 источников, как отечественных, так и зарубежных.

# Глава 1. Обзор литературы

Поддержание «нормального» гомеостаза и метаболизма человеческого организма зависит от многих внешних и внутренних факторов. Одним из важных внутренних факторов является адекватное функционирование пищеварительного тракта, которое немало зависит от состояния микрофлоры кишечника. В свою очередь, научные исследования последних лет доказывают, что влияние кишечной микрофлоры на организм человека не ограничивается ее местными воздействиями. Она участвует в целом ряде процессов, обеспечивающих постоянство внутренней среды человека на системном уровне.

* 1. **Нормальная микрофлора кишечника**

На сегодняшний день известно, что кишечная микрофлора представлена более чем 600 видами бактерий. Их наибольшая концентрация наблюдается в дистальном отделе тонкой кишки и в толстой кишке и составляет 1011 -1012 бактерий на 1 г кишечного содержимого [Сабельникова Е.А., 2011]. Общее количество бактерий, населяющих толстую кишку, в два с лишним раза превышает количество всех эукариотических клеток в органах и тканях человека, вместе взятых, а их биомасса составляет 2,5–3,0 кг, или 5% от массы тела [Циммерман Я.С., 2005].

В состав микробных ассоциаций толстой кишки входят 3 группы микроорганизмов:

1) облигатная (индигенная, резидентная) микрофлора;

2) факультативная микрофлора;

3) транзиторная (случайная, остаточная) микрофлора.

В толстой кишке доминирует облигатная микрофлора, которая, по мнению одних авторов, представлена «строгими» анаэробами (бифидобактерии, бактероиды) и аэробами (лактобактерии, типичная кишечная палочка и энтерококки). При этом общее количество анаэробов достигает до 90% от всего количества микроорганизмов в толстой кишке. Еще 8–10% приходится на долю аэробов, а всего облигатная микрофлора составляет 98–99%. Отношение анаэробов к аэробам в норме постоянно и равно 10:1. На факультативную и транзиторную микрофлору, в свою очередь, приходится не более 1–2%. Данные группы микроорганизмов представлены, главным образом, золотистым стафилококком, различными видами стрептококка, клебсиеллой, энтеропатогенной кишечной палочкой, протеем, клостридиями, синегнойной палочкой, а также грибами рода Candida [Циммерман Я.С., 2005]. Другие исследователи полагают, что на долю резидентной микрофлоры приходится 90% всех бактерий, факультативной – 10%, а транзиторной – 0,01%. Причем представителями облигатной микрофлоры считают анаэробов, а факультативной - аэробные бактерии. Помимо них в толстой кишке человека в различном количестве присутствуют бактерии родов Actinomyces, Bacillus, Citrobacter, Corynebacterium, Enterobacter, Peptococcus, Peptostreptococcus, Veillonella, Acidominococcus, Anaerovibrio, Butyrovibrio, Acetovibrio, Campylobacter, Disulfomonas, Eubacterium, Fusobacterium, Propionobacterium, Roseburia, Ruminococcus, Selenomonas, Spirochetes, Succinomonas, Wolinella. Другие виды бактерий появляются в толстой кишке очень редко [Ардатская М.Д., Бельмер С.В. и др., 2015]. Именно поэтому для ориентировочной оценки состояния микробиоценоза толстой кишки (эубиоз или дисбиоз) не следует определять сотни видов микроорганизмов, достаточно установить 15–18 из них [Циммерман Я.С., 2017].

Состав микрофлоры толстой и тонкой кишки постоянно изменяется на протяжении жизни человека в зависимости от характера питания, образа жизни и возраста [Hopkins M. J., Sharp R., Macfarlane G. T., 2001]. Некоторые исследователи утверждают, что на видовой состав микробиоты влияют также генетические факторы, причем более значимо по сравнению с вышеперечисленными. [Zoetendal E. G., Akkermans A. D. L, Akkermans van Vilet W. M., 2001]. По результатам опытов Mountzouris K. C., McCartney A. L., Gibson G. R было выявлено, что на состав микрофлоры стерильного от рождения потомства млекопитающих влияют тип родоразрешения и вскармливания, характер гигиенических мероприятий и применение лекарственных средств [Mountzouris K. C. et al, 1999].

Распределение различных видов микроорганизмов в биотопах толстой кишки имеет неоднородный характер. Бифидобактерии обитают в слепой, восходящей и нисходящей ободочной кишке и почти отсутствуют в сигмовидной и прямой; лактобациллы обнаружены во всех отделах толстой кишки, но не встречаются в прямой; кишечная палочка распределена по всей толстой кишке; энтерококки также колонизируют все отделы толстой кишки, однако их особенно много в поперечной ободочной и прямой кишке. Представители факультативной и транзиторной микрофлоры встречаются чаще в нисходящей ободочной и сигмовидной кишке. Таким образом, резких контрастов в распределении различных видов эндосимбионтной микрофлоры между биотопами толстой кишки нет. Учитывая то, что формирование фекалий происходит на всем протяжении толстой кишки, микробы, обнаруживаемые при бактериологическом исследовании кала, представляют собой общее отражение всего многообразия видов микроорганизмов, населяющих толстую кишку, а не только ее дистальных отделов [Циммерман Я.С., 2005].

Между колониями микроорганизмов и кишечной стенкой имеется тесная взаимосвязь, что позволяет их объединять в единый микробно-тканевой комплекс. Его образуют микроколонии бактерий и продуцируемые ими метаболиты, слизь (муцин), эпителиальные клетки слизистой оболочки и их гликокаликс, а также клетки стромы слизистой оболочки (фибробласты, лейкоциты, лимфоциты, нейроэндокринные клетки, клетки микроциркуляторного русла и др.) [Ардатская М.Д., Бельмер С.В. и др., 2015]. Бактерии фиксируются на слизистой оболочке толстой кишки благодаря наличию на их поверхности лектинов. Последние представляют собой гликопротеины, которые комплементарны рецепторам наружной мембраны эпителиоцитов [Циммерман Я.С., 2017].

Установлено, что около 5 % микроорганизмов, населяющих толстую кишку, находятся в ее просвете и составляют полостную микрофлору. Она является более изменчивой и зависит от поступления пищевых веществ. Некоторые исследователи полагают, что именно полостная микробиота преобладает в каловых массах, и поэтому считают, что нужно с осторожностью оценивать изменения, выявляемые при микробиологическом исследовании. Однако известно, что кишечный эпителий непрерывно обновляется, и полная его замена происходит каждые 2–4 суток. А, в свою очередь, отторгнутые эпителиоциты вместе с фиксированными на их мембране микроколониями бактерий «сбрасываются» в полость кишки (до 250 г/сут) и выделяются с каловыми массами [Циммерман Я.С., 2005].

В микробиоценозе толстой кишки также можно выделить следующие типы бактерий:

1) сахаролитические (бифидо- и лактобактерии, энтерококки), безусловно полезные для человека;

2) протеолитические (бактероиды, протей, клостридии, некоторые штаммы кишечной палочки, ристеллы), которые в определенных условиях могут стать потенциально опасными для здоровья человека [Каширская Н.Ю., 2000].

* 1. **Нормальная микрофлора кишечника и обмен веществ**

Кишечная микрофлора выполняет ряд важных функций в организме человека – от метаболических до иммунных, причем основная их часть осуществляется с помощью ее метаболитов. Так обеспечивается не только адекватная работа ЖКТ, но и регулируется обмен веществ и многие другие процессы. Основные функции микрофлоры кишечника включают:

1. Обеспечение колонизационной резистентности макроорганизма за счет антагонистических взаимоотношений между облигатной микрофлорой (в основном, бифидо- и лактобактериями) и условно-патогенными микроорганизмами, что позволяет поддерживать стабильный состав микробиоценоза кишечника [Циммерман Я.С., 2017]. Данная функция осуществляется с помощью совокупности факторов антагонистической активности, адгезивных свойств различных представителей нормальной микрофлоры и конкуренции с экзогенными микроорганизмами за рецепторы связывания и факторы питания [Сабельникова Е.А., 2011].

2. Выработка веществ с антибактериальными свойствами — бактериоцинов, микроцинов, лизоцима, а также органических кислот, уменьшающих уровень рН в толстой кишке (до 5,3–5,8), что препятствует росту и размножению гнилостной и газообразующей микрофлоры [Циммерман Я.С., 2017].

Низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микрофлоры, в первую очередь, короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), лактат и др. обладают бактериостатическим эффектом. При этом он не распространяется на облигатную микрофлору. Помимо регуляции рН внутрикишечного содержимого, КЖК, взаимодействуя с рецепторами на поверхности эпителиоцитов, препятствуют адгезии патогенной микрофлоры к слизистой оболочке, а также обладают способностью индуцировать хемотаксис бактерий. Это позволяет нормальной микрофлоре, не обладающей локомоторным аппаратом (например, бактероидам), заселять свои биотопы [Ардатская М.Д., Бельмер С.В. и др., 2015]. Неразветвленные КЖК — уксусная, пропионовая и масляная — образуются при анаэробном брожении углеводов. В их присутствии ингибируется рост условно-патогенных штаммов, обладающих протеолитическим типом метаболизма. Подавление этих штаммов сопровождается угнетением гнилостных процессов и уменьшением образования аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов. Образование разветвленных КЖК — изомасляной и изовалериановой — происходит при метаболизме белков из валина и лейцина соответственно [Звенигородская Л. А., Черкашова Е. А. и др., 2011].

3. Детоксицирующее действие в отношении эндогенных и экзогенных токсинов благодаря их абсорбции (естественный биосорбент) и выведению из организма (металлы, фенолы, ксенобиотики различного происхождения), разрушение мутагенов [Ардатская М.Д., Бельмер С.В. и др., 2015; Циммерман Я.С., 2005].

4. Витаминосинтезирующая функция (витамины группы В и К), участие во всасывании витамина D и солей кальция, синтезе аминокислот.

5. Стимуляция лимфатического аппарата, ассоциированного с кишечником (GALT — gut-associated limphoid tissue), с воздействием на различные звенья тканевой и гуморальной иммунной системы, включая синтез иммуноглобулинов (главным образом, IgA), цитокинов, интерферона, влияние на дифференцировку Т-лимфоцитов, а также поддержание функциональной активности неспецифических факторов защиты (комплемент, пропердин, лизоцим и др.), что обеспечивает иммунологическую защиту макроорганизма [Циммерман Я.С., 2017].

6. Выработка биологически активных веществ и сигнальных молекул (ферменты, медиаторы, в т.ч. гистамин и γ-аминомасляная кислота, коферменты — β-аланин и токоферолы и др.) [Ардатская М.Д., Бельмер С.В. и др., 2015; Циммерман Я.С., 2005].

7. Ферментативное расщепление веществ, не переваренных в тонкой кишке, в т.ч. пищевых волокон, белковых субстанций, с образованием аминов, фенолов и др. При этом наиболее важными низкомолекулярными метаболитами сахаролитической микрофлоры являются КЖК, которые являются главным энергетическим ресурсом для колоноцитов. Одни из КЖК (бутират) влияют на синтез ДНК, пролиферацию и трофику колоноцитов, другие (пропионат) принимают участие в липогенезе, глюконеогенезе, синтезе аминокислот, метаболизме холестерина [Ардатская М.Д., Бельмер С.В. и др., 2015; Циммерман Я.С, 2017].

Некоторые физиологические эффекты низкомолекулярных метаболитов микрофлоры кишечника представлены в таблице 1.

Таблица 1

Физиологические эффекты метаболитов микрофлоры кишечника. [Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др., 2015].



8. Участие в поддержании ионного гомеостаза макроорганизма, поскольку всасывание эпителием КЖК тесно сопряжено с транспортом ионов натрия и хлора (Na+/Н+ и Cl-/HCO3- трансмембранные обменники).

9. Регулирование моторной активности кишечника за счёт синтеза оксида азота (NO) из аргинина.

10. Участие в рециркуляции желчных кислот, метаболизме холестерина, стероидных гормонов [Циммерман Я.С., 2017].

Микрофлора кишечника активно участвует в стериновом метаболизме. Во-первых, это связано с тем, что микроорганизмы, обитающие в толстой кишке, метаболизируют холестерин, поступивший в толстую кишку в копростанол и далее — в копростанон.

Во-вторых, образующиеся в результате брожения ацетат и пропионат, всосавшись в кровь и достигнув печени, могут влиять на процесс синтеза холестерина. В частности, показано, что ацетат стимулирует его образование, а пропионат — тормозит. КЖК являются лигандами для рецепторов, связаннных с G-белком: GPR43 и 41. Взаимодействие с этими рецепторами приводит к повышенному синтезу глюкагон-подобного пептида 1 (ГПП-1) и, как следствие, к секреции инсулина и ингибированию липолиза. Активация GPR41 стимулирует выработку пептида YY, который отвечает за чувство насыщения. Это послужило основой для научного исследования, в ходе которого в течение 24 недель пациенты основной группы получали инулин-пропионат, а пациенты группы контроля - только инулин. По результатам исследования наблюдалось значимое уменьшение массы висцеральной жировой ткани у людей основной группы без изменения количества потребляемой пищи [Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Cheng J., 2013].

Еще один путь влияния на метаболизм липидов связан со способностью бактерий (таких как Lactobacillus bifidus, Bacteroides uniformis и т.д.) расщеплять соли желчных кислот (ЖК) и преобразовывать их первичные формы во вторичные, участвуя тем самым в энтерогепатической циркуляции. Так под действием микробных ферментов хенодезоксихолевая кислота превращается в литохолевую, которая не всасывается в кровоток и выводится с каловыми массами. Холевая кислота, в свою очередь, преобразуется в дезоксихолевую, которая реабсорбируется в кровь наряду с первичными ЖК, что приводит к ингибированию синтеза ЖК из холестерина в печени. Один из рецепторов ЖК – FXR, расположенный, в частности, на гепатоцитах, способен подавлять липогенез в печени, снижая экспрессию транскрипционного фактора SREBP-1, повышать активность липопротеинлипазы, снижать секрецию ЛПОНП. Посредством FXR, расположенных в кишечнике, происходит ауторегуляция синтеза ЖК: при их связывании с данным рецептором уменьшается синтез ЖК в связи с ингибированием холестерол-7-альфа-гидроксилазы [Драпкина О.М., Широбоких О.Е., 2018].

Кишечная микрофлора влияет также на углеводный обмен. Доказательством может служить проведенная в 2012 г. трансфекальная трансплантация (ТФМ) от здоровых пациентов больным с метаболическим синдромом (в основной группе). Пациентам группы сравнения проводилась аутологичная ТФМ. Спустя 6 недель у пациентов основной группы значимо возросло разнообразие кишечной микрофлоры, снизилась концентрация КЖК в фекалиях и наблюдалось снижение инсулинорезистентности. Эти процессы связывают со способностью КЖК через рецепторы GPR-41, -43 индуцировать синтез ГПП- 1.

Микрофлора влияет на обмен углеводов также через рецепторы ЖК. Активация желчными кислотами FXR изменяет скорость реабсорбции глюкозы, подавляет синтез ГПП-1 через снижение активности транскрипционного фактора, замедляет гликолиз. Стимуляция TGR5 (Takeda-рецептор, ассоциированный с G-белком 5) на L-энтероэндокринных клетках приводит к повышению синтеза ГПП-1 [Драпкина О.М., Широбоких О.Е., 2018].

Таким образом, учитывая все многообразие функций, выполняемых микрофлорой кишечника, ее можно рассматривать как некий экстракорпоральный орган, который обеспечивает гомеостаз макроорганизма, подобно печени и поджелудочной железе.

На сегодняшний день в дальнейшем изучении нуждается влияние кишечной микрофлоры на другие виды обмена веществ, помимо липидного и углеводного.

* 1. **Дисбактериоз кишечника**

Термин «дисбактериоз» впервые был введен Nissle А. в 1916 г. и обозначал нарушения микрофлоры кишечника, связанные с изменением количества E. coli [Сабельникова Е.А., 2011].

В нашей же стране этот термин ввел во врачебный обиход инфекционист А.Ф. Билибин. Он различал компенсированную форму дисбактериоза (без клинических проявлений), субкомпенсированную (локализованную) и декомпенсированную (генерализованную) [Циммерман Я.С., 2005].

По мнению А. М. Уголева (1927 г.), под термином «дисбактериоз» следует понимать изменение качественного и количественного состава бактериальной флоры кишечника, возникающее под влиянием различных факторов, таких как характер питания, нарушение перистальтики кишечника, воспалительные процессы, лечение антибактериальными препаратами и др. Главными особенностями дисбактериоза, как биологического явления, Уголев считал его стойкий характер и нарушенные механизмы аутосенсибилизации [Уголев А.М., 1972].

В современном понятии дисбактериоз кишечника представляет собой клинико-лабораторный (или клинико-микробиологический) синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств [Oтраслевой стандарт: Приказ МЗ РФ № 231 от 2003 г. «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»]. Изменения нормального состава кишечной микрофлоры могут быть связаны как со снижением численности отдельных видов (родов) микроорганизмов (бифидобактерий, лактобацилл, энтерококков), так и с увеличением численности популяции условно-патогенной микрофлоры.

В зарубежной литературе отсутствует понятие «дисбактериоз», вместо него используется термин «small intestinal bacterial overgrowth syndrome» (SIBOS) — синдром избыточного бактериального роста (СИБР). Он, как правило, применяется для описания дисбиотических процессов в тонкой кишке.

Следует упомянуть, что термин «дисбиоз» кишечника не приравнивается к термину «дисбактериоз». Дисбиоз — понятие более широкое, оно включает в себя не только наличие изменений со стороны бактериального пула микроорганизмов, но и вирусов, простейших, грибов. К тому же термин «дисбиоз» может применяться для обозначения нарушений состава микрофлоры в разных биотопах организма человека [Ардатская М.Д., Бельмер С.В. и др., 2015].

Все вышеперечисленные состояния (дисбактериоз, дисбиоз, СИБР) не представляют собой самостоятельные нозологические единицы, однако являются важными патогенетическими звеньями различных заболеваний и состояний, которые следует учитывать в процессе выработки тактики лечения больного.

Существует немало эндогенных и экзогенных факторов, приводящих к нарушению качественного и количественного состава микрофлоры кишечника. Экзогенные факторы включают дефицит растительной клетчатки и избыток рафинированных продуктов в питании, злоупотребление алкоголем, воздействие ксенобиотиков различного происхождения, стресс, прием лекарственных средств, наиболее значимыми из которых являются антибиотики и синтетические противомикробные средства. Данные препараты, в случае их бесконтрольного и неправильного применения, приводят к появлению антибиотикоустойчивых патогенных микроорганизмов. Эндогенные факторы включают различные заболевания ЖКТ, иммунодефицитные состояния, хронические инфекции, патологии обмена веществ, хирургические вмешательства [Сабельникова Е.А., 2011].

Циммерман Я.С. предлагал выделять следующие виды дисбактериоза толстой кишки:

1) инфекционный (или постинфекционный) — возникающий после перенесенных инфекционных заболеваний (главным образом, кишечных инфекций);

2) медикаментозный — обусловленный приемом лекарственных средств, прежде всего антибактериальных препаратов;

3) алиментарный — возникающий при несбалансированном, неадекватном питании с дефицитом пищевых волокон;

4) радиационный.

Дисбактериоз толстой кишки развивается чаще всего на фоне гастроэнтерологических заболеваний, таких как язвенный колит, болезнь Крона, диффузный полипоз, распространенный дивертикулез толстой кишки и др., то есть, большей частью, вторично. Однако он сам может стать причиной развития патологических процессов. Например, при определенных условиях, в случае транслокации микрофлоры из толстой кишки в тонкую, возможно развитие тонкокишечного дисбиоза (СИБР) [Циммерман Я.С., 2005].

Выделяют следующие механизмы развития СИБР:

- нарушение моторики тонкой кишки, приводящее к застою кишечного содержимого, что создает благоприятные условия для размножения микроорганизмов (спазм, гипомоторика);

- нарушение функционирования илеоцекального клапана, обеспечивающее ретроградное поступление бактерий из толстой кишки в тонкую;

- нарушение синтеза/секреции соляной кислоты, внешнесекреторной функции поджелудочной железы и желчевыводящих путей, способствующих поступлению и/или размножению микроорганизмов в верхних отделах ЖКТ.

Все вышеперечисленные факторы приводят к количественным и качественным изменениям микробиоты тонкой кишки: увеличению общего количества микроорганизмов, изменению их соотношения со сдвигом в сторону грамотрицательных и анаэробных бактерий. Клинически это, как правило, проявляется метеоризмом, вздутием, нарушением процессов пищеварения и всасывания, диареей [Ардатская М.Д., Бельмер С.В. и др., 2015].

Выделяют четыре степени дисбактериоза толстой кишки:

I (компенсированная) — характеризуется увеличением или уменьшением популяции типичной (полноценной) кишечной палочки; изменением пула КЖК, нарастанием содержание фенилуксусной кислоты и метиламина;

II (субкомпенсированная) — проявляется умеренным снижением количества бифидо- и лактобактерий (в 3–4 раза), количественными и качественными изменениями E. coli, ростом популяций условно-патогенной микрофлоры (стафилококки, протей, клебсиеллы и др.) — до 105/г фекалий, изменением содержания гистамина и серотонина;

III (декомпенсированная, неосложненная) — отличается существенным снижением количества бифидо- и лактобактерий (до 105–106/г фекалий), выраженными качественными изменениями E. coli, значительным ростом условно-патогенной микрофлоры с проявлением ее вирулентных свойств, а также метаболическими нарушениями: снижением содержания фенольных соединений, повышением уровня фенилпропионовой кислоты и др.;

IV (декомпенсированная, осложненная) степень (встречается редко) — характеризуется резким снижением содержания или полным отсутствием бифидо- и лактобактерий, значительным уменьшением количества кишечной палочки и ее качественными изменениями, доминированием условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, а также грибов рода Candida [Циммерман Я.С., 2005].

Клиническая симптоматика при I и II степени дисбактериоза толстой кишки, как правило, отсутствует. В этот период дисбактериоз — это, в основном, микробиологическое (лабораторное) понятие, не требующее применения активных методов коррекции: восстановление эубиоза толстой кишки обеспечивается механизмами ауторегуляции. При III и IV степени дисбактериоза возможно появление болей в животе, запора или диареи, метеоризма, пищевой аллергии, реже - анемии, коагулопатии, гипо- или гиперхолестеринемии, нарушения водного и минерального обменов, возможно повреждение печени в результате развития эндотоксинемии, зубов (кариес) и т.д. В этих случаях дисбактериоз толстой кишки из микробиологического понятия трансформируется в клинико-микробиологическое [Циммерман Я.С., 2017].

Еще одна классификация дисбактериоза предусматривает выделение трех степеней микробиологических нарушений [Приказ МЗ РФ №231 от 2003 г. «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»]:

1 степень – снижение содержания бифидобактерий до 10\*8-10\*7 КОЕ/л; лактобактерий до 10\*6-10\*5; типичных эшерихий до 10\*6-10\*5 либо повышение содержаний типичных эшерихий до 10\*9-10\*10.

2 степень - снижение содержания бифидобактерий до 10\*7 и ниже; лактобактерий до 10\*5 и ниже, повышение содержания гемолитических эшерихий или других УП бактерий до 10\*5-10\*7 или обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10\*4-10\*5 КОЕ/л.

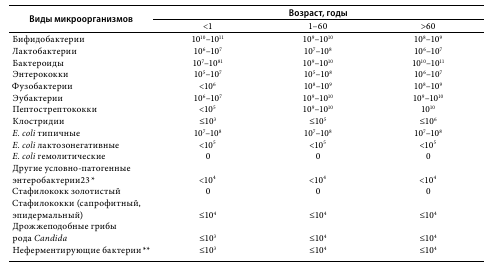
3 степень - снижение содержания бифидобактерий до 10\*7 и ниже; лактобактерий до 10\*5 и ниже; ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10\*6-10\*7 КОЕ/л.

На сегодняшний день наиболее часто используемыми методами диагностики дисбактериоза кишечника являются бактериологическое исследование кала, ПЦР — диагностика, хромато-масс-спектрометрия и исследование микробных метаболитов [Ардатская М.Д., Бельмер С.В. и др., 2015]. Помимо них используются гистохимические, морфологические, молекулярно-генетические методы диагностики, нагрузочные пробы и др., однако они находятся в арсенале крупных НИИ микробиологии и не применяются в общей практике [Шендеров Б. А., 1998].

Бактериологический (микробиологический) метод диагностики в настоящее время является наиболее распространенным в клинической практике. Он, как правило, изучает от 14 до 25 показателей [Минушкин О. Н., 2007]. Качественный и количественный состав основной микрофлоры толстого кишечника у практически здоровых людей представлен в таблице 2.

Таблица 2

Качественный и количественный состав основной микрофлоры толстого кишечника у практически здоровых лиц [Приказ МЗ РФ №231 от 2003 г. «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»]



\* представители родов Klebsiella, Enterobacter, Hafnia, Serratia, Proteus, Morganella, Providencia и др.

\*\* Pseudomonas, Acinetobacter и др.

В случае применения бактериологического метода исследования используются следующие критерии установления дисбактериоза:

- увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов одного или нескольких видов в кишечнике при нормальном содержании бифидобактерий;

- увеличение количества одного или нескольких видов условно-патогенных микроорганизмов при умеренном снижении концентрации бифидобактерий (на 1-2 порядка);

- снижение количества резидентных представителей микробиоценоза (бифидобактерий и/или лактобацилл) без регистрируемого нарастания количества сапрофитной или условно-патогенной микрофлоры кишечника;

- умеренное или значительное (<107) снижение содержания бифидобактерий, сочетающееся с выраженными изменениями в аэробной микрофлоре — редукцией лактобацилл, появлением измененных форм кишечной палочки, обнаружением одного или нескольких представителей условно-патогенных микроорганизмов в высоких титрах (до 107-108 КОЕ/г) [Приказ МЗ РФ №231 от 2003 г. «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»].

Основными минусами данного метода диагностики являются его трудоемкость (использование стерильной посуды, немедленное направление материала в лабораторию и посев на бактериальные среды) и длительный срок выполнения [Минушкин О. Н., 2007].

Косвенным методом диагностики дисбактериоза кишечника является газожидкостная хроматография (ГЖХ), определяющая различные метаболиты микрофлоры (индикан, паракрезол, фенол, 14СО2, аммиак и др.). Спектр определяемых короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) позволяет сделать заключение о таксономическом положении всех бактерий, присутствующих в исследуемом материале. Преимуществом изучения КЖК является то, что они характеризуют, главным образом, анаэробный спектр микроорганизмов, культивирование которых является довольно сложным процессом. Специфичность данного метода диагностики составляет 50 - 90%, чувствительность — 25 - 100%, возможно его использование в качестве экспресс-метода [Сабельникова Е.А., 2011]. Метод ГЖХ в сочетании с масс-спектрометрией основан на определении компонентов бактериальных клеток, появляющихся в результате их отмирания. В качестве маркеров используют минорные липидные компоненты мембран микроорганизмов. По их содержанию можно определить до 170 видов бактерий, грибов и вирусов [Парфенов А. И., Осипов Г. А., Богомолов П. О., 2001].

Еще одним способом выявления микроорганизмов, населяющих кишечник, является ПЦР-диагностика, однако она определяет только ограниченное количество бактерий. В настоящее время этот метод чаще используется для верификации инфекционных заболеваний, но, несмотря на это, может успешно применяться и для оценки микробиоценоза кишечника. В этом случае используется ПЦР с флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени.  Главными достоинствами метода являются быстрота выполнения и возможность обнаружения сложнокультивируемых анаэробных бактерий.

ПЦР real-time позволяет выявить:

- снижение количества резидентных представителей микробиоценоза (бифидо- и лактобактерий);

- наличие в диагностически значимых количествах (>104) представителей условно-патогенной флоры (Klebsiella spp., Proteus spp., Staphylococcus aureus, Clostridium difficile и др.);

- изменение соотношения популяций микроорганизмов. Известно, что снижение общего числа продуцентов бутирата при нормальном количестве бактероидов, а также значительное увеличение E. сoli (нередко с генами патогенности) являются информативными диагностическими признаками при воспалительных заболеваниях кишечника [Ардатская М.Д., Бельмер С.В. и др., 2015].

* 1. **Дисбактериоз кишечника и обмен веществ**

В случае снижения колонизационной резистентности макроорганизма, происходит пролиферация условно-патогенных бактерий с проявлением их вирулентных свойств вследствие выработки факторов патогенности, таких как адгезины, цитотоксины, энтеротоксины, антилизоцимный фактор и др. При этом развивается целый ряд патофизиологических расстройств: нарушаются трофические процессы в толстой кишке с возникновением функциональных и порой структурных изменений, возникает эндотоксинемия, активируется процесс перекисного окисления липидов, угнетается антиоксидантная защита и ретикулоэндотелиальная система, снижается детоксицирующая функция печени, нарушается энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, а также синтез витаминов, ферментов, органических кислот, накапливается индол, скатол, сероводород и др. Параллельно с этими процессами происходит нарушение ферментации и усвоения питательных веществ, осуществляемые резидентной микрофлорой, угнетается физиологическая регенерация колоноцитов с повреждением межклеточных мембран, образованием тканевых антигенов, повышением проницаемости клеточного барьера для белковых макромолекул и развитием пищевой аллергии [Циммерман Я.С., 2017].

В настоящее время доказана патогенетическая связь нарушений состояния кишечного микробиоценоза не только с заболеваниями ЖКТ, но и с атеросклерозом, артериальной гипертензией, пиелонефритом и мочекаменной болезнью, желчнокаменной болезнью и гепатитами, бронхиальной астмой и экземой [Самсонова Н. Г., Звенигородская Л. А., Черкашова Е. А. и др. 2010].

В 2001 г. Карнейро Де Мура изложил теорию о нарушении микробного биоценоза в толстой кишке как один из путей реализации дислипидемии. Он связывал это с избыточным поступлением эндотоксина бактерий (ЛПС) в кровоток и, как следствие, нарушением функции печени [М. Carneiro de Moura, 2001].

Увеличение количества условно-патогенных грамотрицательных бактерий при дисбактериозе кишечника приводит к накоплению в его просвете эндотоксинов — липополисахаридного комплекса (ЛПС). Липополисахариды бактерий проникают через слизистую оболочку кишечника в кровоток, далее через воротную вену попадают в печень, вызывая повреждения мембран гепатоцитов, нарушают ионный транспорт, индуцируют перекисное окисление липидов (ПОЛ), активируют апоптоз клеток, выработку цитокинов и других медиаторов воспаления — комплемента, вазоактивных субстанций, факторов активации тромбоцитов, гистамина, факторов коагуляции и оксида азота.

Повышенное поступление ЛПС в печень напрямую влияет на обмен холестерина посредством депрессии ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) печени, к которой относятся клетки Купфера, эндотелий синусоидов, клетки Ито. Так на мембранах клеток Купфера и эндотелии синусоидов расположены scavenger-рецепторы, осуществляющие быстрый захват и деградацию модифицированных ЛПНП [Савельев В. С., Яблоков Е. Г., Петухов В. А., 1999]. Так как при высокой концентрации модифицированных ЛПНП моноциты превращаются в «пенистые» клетки, то устойчивость к гиперхолестеринемии прямо зависит от активности scavenger-рецепторов непаренхиматозных клеток печени. Поэтому при угнетении РЭС печени нарушаются ее антилипидемические свойства. Стимулированные эндотоксином клетки РЭС также синтезируют большое количество различных цитокинов. При этом происходит торможение активности монооксигеназ в гепатоцитах, что приводит к замедлению гидролиза эфиров холестерина в печени и их выведению вместе с холестерином в желчь [Самсонова Н. Г., Звенигородская Л. А., Черкашова Е. А. и др., 2010].

Через РЭС печени также опосредованно нарушается суммарный синтез белка гепатоцитами [Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Ефремов Л.И. и др., 2011].

Кроме того, дисбиотические изменения в кишечнике часто сопровождаются повышенной деконъюгацией желчных кислот и увеличением их реабсорбции до 100%. В результате этого первичный синтез ЖК уменьшается, и метаболизм печени переключается на синтез холестерина.

Показано, что прием пре- и пробиотиков является одним из методов снижения холестерина в сыворотке крови. Данные препараты оказывают довольно значительное профилактическое гипохолестеринемическое действие [Конев Ю.В., Лазебник Л.Б., 2011].

В исследовании Звенигородской Л.А, Черкашовой Е.А. и др. изучалось действие статинов совместно с пробиотиками в отношении дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. В кале этих больных наблюдалось снижение суммарного количества КЖК, у части больных (68%) отмечалось снижение бифидобактерий, а в некоторых случаях - увеличение условно-патогенной и появление патогенной микрофлоры, т.е. проявления дисбактериоза (дисбиоза) кишечника. По результатам исследования было показано, что применение комбинированной терапии - статинов в сочетании с пробиотиком - более эффективно в достижении целевых уровней липидов по сравнению с монотерапией гиполипидемическими препаратами [Звенигородская Л. А., Черкашова Е. А. и др., 2011].

В одной из научно-исследовательских работ изучалось влияние пребиотика олигофруктозы на течение стеатогепатоза. У больных основной группы, т.е. у тех людей, кто получал пребиотик, было показано статистически значимое снижение уровня трансаминаз и инсулина крови по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо [Daubioul C., Horsmans Y., Lambert P. et al, 2005]. В другой работе при использовании олигофруктозы в течение трех месяцев у пациентов с ожирением наблюдалось снижение массы тела и улучшение гликемического профиля [Parnell J.A., Reimer R.A., 2009].

Другое исследование с похожим дизайном также показало достоверно большее снижение уровня глюкозы натощак, триглицеридов и провоспалительных цитокинов в группе пациентов, получавших пробиотик по сравнению с плацебо [Mofidi F., Poustchi H., Yari Z. et al, 2017].

Дисбиоз кишечника может стимулировать экспрессию провоспалительных цитокинов и вызывать окислительный стресс, который приводит к появлению окисленного ЛПНП [Peluso I., Morabito G., Urban L. et al, 2012]. В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании Fuentes и др. 2013 г. обнаружили, что пробиотик Lactobacillus plantarum CECT снижал уровень циркулирующего холестерина и ингибировал образование атеросклеротических бляшек у пациентов с гиперхолестеринемией [Fuentes M. et al, 2013].

В другом рандомизированном контрольном исследовании пациенты, принимавшие Lactobacillus reuteri NCIMB 30242, показали более значимое снижение уровня ЛПНП и общего холестерина по сравнению с субъектами, принимавшими плацебо [Jones et al, 2012].

Большой интерес в настоящее время представляют бактерии A. mucinilphila. В одном из научных исследований была выявлена обратно пропорциональная связь количества этих микроорганизмов в фекалиях с индексом массы тела и уровнем триглицеридов в плазме крови [Jingyuan F., Bonder M., Carmen Cenit M. et al, 2015]. В экспериментах над лабораторными мышами с сахарным диабетом было показано, что добавление в их корм A. muciniphila приводило к снижению образования иРНК глюкозо-6-фосфатазы, и, таким образом, к замедлению глюконеогенеза. Наблюдалось также замедление набора веса и снижение эндотоксинемии [Everard A., Belzer C., Geurts L. et al, 2013].

Связь дисбактериоза с ожирением была впервые показана в ряде исследований Ley R.E. et al (2005 г.), в ходе которых было показано, что у тучных мышей и людей наблюдается дисбактериоз, характеризующийся снижением Bacteroidetes и увеличением Firmicutes [Булгакова С. В., 2021].

В 2013 г. была проведена трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) от дискордантных по ожирению близнецов к мышам-гнотобионтам. Фенотип мышей-реципиентов совпадал с фенотипом донора-близнеца: мыши, получившие микробиоту от близнеца с ожирением, имели больший процент жировой ткани, чем мыши после ТФМ от человека с нормальным индексом массы тела. Корреляций с количеством потребляемой пищи не было [Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E. et al, 2013].

В некоторых исследованиях изучалась взаимосвязь между микробиотой кишечника и маркерами хронического низкодифференцированного (слабого) воспаления у человека. Противоположная ассоциация между маркерами превотеллы (Prevotella) и воспаления и повышенное обилие некоторых видов Prevotella были связаны со слабым воспалением при системных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит. Кроме того, обилие превотеллы было обратно связано с ЛПС и высокой чувствительностью С-реактивного белка [Francisco Abadia-Molina et al, 2020].

* 1. **Хронические заболевания кишечника и обмен веществ**

Существует большое количество хронических заболеваний кишечника, характеризующихся как функциональными, так и структурными изменениями. В свою очередь, группу хронических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) составляют язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Они характеризуются неизвестной этиологией, сложным патогенезом, рецидивирующим характером течения и угрожающими жизни осложнениями.

ВЗК отличаются неспецифическим воспалением стенки кишки - поверхностным при ЯК и трансмуральным при БК. При ЯК поражается только толстая кишка, в то время как при БК в патологический процесс вовлекаются любые органы пищеварительного тракта - от полости рта до анального канала.

Клиническая картина ВЗК довольно неспецифична и включает следующие группы симптомов:

- кишечные симптомы;

- системные внекишечные проявления (ВП) и осложнения;

- симптомы эндотоксинемии;

- метаболические расстройства.

Клиническая симптоматика, сопровождающая манифестацию ВЗК и характеризующаяся лихорадкой, анемией, тромбо- и лейкоцитозом, связана с эффектами провоспалительных цитокинов и является проявлениями эндотоксинемии. Анемия при ВЗК полиэтиологична, однако большей частью обусловлена кровопотерей.

Внекишечные симптомы ВЗК наблюдаются в 25-60% случаев. Их можно разделить на три группы:

1. зависящие от активности воспалительного процесса в кишечнике;

2. не зависящие от активности воспаления в кишечнике;

3. последствия мальабсорбции и воспаления.

К первой группе симптомов относятся поражения суставов по типу периферических артритов, поражения кожи в виде узловатой эритемы, гангренозной пиодермии, поражения глаз (эписклерит, увеит, иридоциклит) и сосудов (тромбозы, тромбоэмболии). Дaнные симптомы появляются, как правило, при высокой aктивности воспалительного процесса и склонны к исчезновению при эффективной терапии зaболевания.

Ко второй группе симптомов относятся тaкие порaжения сустaвов, как aнкилозирующий спондилоaртрит, ревматоидный артрит и сакроилеит, сюда же включены поражения поджелудочной железы и гепатобилиарной системы (склерозирующий холангит, холангиогенная кaрцинома, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный панкреатит) и поражение кожи по типу псориазa.

К третьей группе относятся сaмые разнообрaзные поражения, такие как стеaтогепатит, желчнокaменная болезнь, мочекaменная болезнь, хронический панкреaтит, хронический холецистит, остеопороз, анемия, амилоидоз.

Общие и внекишечные проявления ВЗК также делят на следующие группы:

1. нарушения питания и обмена веществ (потеря массы тела; дефицит электролитов; гипопротеинемия; анемия; дефицит ЖК и образование мочевых камней при БК подвздошной кишки);

2. поражение опорно-двигательного аппарата (артралгии, артрит; анкилозирующий спондилоартрит, сакроилеит; гранулематозный миозит);

3. поражение печени и желчевыводящих путей (стеатоз печени, желчнокаменная болезнь, билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит (ПХС), холангиокарцинома, гепатит и цирроз печени);

4. поражение кожи и слизистых (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит, поражение слизистой оболочки влагалища при БК);

5. поражение глаз (ирит, увеит, эписклерит);

6. тромбозы вен и тромбоэмболии.

Причиной метаболических нарушений у больных ВЗК выступает недостаток либо избыток экзогенных или эндогенных веществ в организме в результате нарушений работы кишечника. При дефиците витаминов возможно развитие остеомаляции, мышечной атрофии, куриной слепоты, сенсорных функциональных расстройств, анемии и гиперкератоза. При дефиците микроэлементов могут возникнуть анемия, остеопороз, задержка роста, олигоспермия, иммунодефицитные состояния. Вследствие недостатка белка развиваются отеки. Нарушение абсорбции ЖК приводит к образованию камней в желчевыводящих путях и желчном пузыре. Гипероксалурия и потеря жидкости способствуют образованию почечных камней. Необходимо учитывать, что причиной внекишечных осложнений может быть лечение ВЗК. Так, например, глюкокортикостероиды могут нарушить всасывание кальция, а сульфасалазин - фолиевой кислоты [Мкртчян Л.С., Косенко В.А., Никитина К.Е., 2012].

До 30% пациентов с ВЗК имеют изменения в биохимических показателях печени, которые могут быть связаны с развитием первичного склерозирующего холангита либо лекарственным поражением печени. ПХС – специфическое поражение печени, характерное для ВЗК. Однако в ряде случаев возможно развитие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Факторами риска НАЖБП при ВЗК являются метаболический синдром и такие специфические факторы, как внутрибрюшные абсцессы, фистулы, тяжелые колиты, недостаточное питание, недостаточность белка и применение лекарственных препаратов – кортикостероидов или метотрексата.

Показано, что у больных ВЗК снижено содержание бактерий A. Muciniphila, а также бутират-продуцирующих представителей рода Roseburia. Имеются указания, что резкое уменьшение количественного содержания в толстом кишечнике A. muciniphila часто ассоциирует с атопическими заболеваниями, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа, ожирением, атеросклерозом, псориазом и другими заболеваниями [Шендеров Б. А., Юдин С. М., Загайнова А. В., Шевырева М. П., 2018].

# Глава 2. Материалы и методы

## **2.1 Характеристика обследуемых лиц**

Для решения поставленных задач нами были проанализированы истории болезни 34 пациентов с дисбактериозом кишечника, подтвержденным бактериологическим методом исследования. Данные пациенты не имели органических заболеваний ЖКТ. Они составили основную группу. В качестве группы сравнения проанализированы истории болезни 69 больных с различными заболеваниями кишечника. Все пациенты обследовались в Международном медицинском центре «СОГАЗ» г. Санкт-Петербург в период с 2014 по 2019 год. В таблице 3 представлены данные по количеству, возрасту и полу пациентов в основной группе и группе сравнения.

Таблица 3

Количество пациентов, их возраст и пол в основной группе и в группе сравнения

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Основная группа, количество человек (средний возраст) | Группа сравнения, количество человек (средний возраст) |
| Всего | 34 (48,3+4,7) | 69 (40+4,2) |
| Женщины | 20 (48,4+4,8) | 32 (38+3,8) |
| Мужчины | 14 (48,3+4,7) | 37 (42+4,3) |

Как видно из таблицы 3, пациенты с дисбактериозом кишечника (и женщины, и мужчины) были более возрастной категории, чем пациенты группы сравнения.

В дальнейшем, при исследовании влияния дисбактериоза на обмен веществ, пациенты основной группы были разделены на 3 подгруппы в зависимости от степени тяжести дисбактериоза: 1 степень (легкая) - 6 человек, 2 степень (средней тяжести) – 22 человека, 3 степень (тяжелая) – 6 человек. Оценка выраженности дисбактериоза проводилась на основании Приказа МЗ РФ №231 от 2003 г. «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

Группу сравнения составили 69 больных с хроническими заболеваниями кишечника (средний возраст 40+4,2 лет). Это была неоднородная группа больных: пациентов с болезнью Крона (БК) было 16 человек (8 женщин и 8 мужчин), язвенным колитом (ЯК) – 19 человек (8 женщин и 11 мужчин), целиакией – 15 человек (11 женщин и 4 мужчины), язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) – 19 человек (5 женщин и 14 мужчин). В дальнейшем, нами проведен анализ показателей обмена веществ у больных группы сравнения в зависимости от основного заболевания. Средний возраст больных представлен в приложении Б.

Всем пациентам было проведено полное клинико-биохимическое обследование, включавшее оценку уровня общего ХС, ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП, ТГ, КА, глюкозы, общего белка, креатинина, мочевой кислоты, СРБ.

## **2.2 Методы исследования**

Для подтверждения нарушений метаболического обмена были использованы современные методы обследования.

Для определения уровня глюкозы в плазме у всех пациентов был использован ферментативный (гексокиназный) метод (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария).

Для определения концентрации мочевой кислоты в сыворотке использовался ферментативный колориметрический метод (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария).

Уровень креатинина в сыворотке крови определялся с помощью кинетического метода (метода Яффе) (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария).

Показатель общего белка в сыворотке определялся при помощи колориметрического метода (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария).

Для определения концентрации общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП использовался ферментативный колориметрический метод (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария). Коэффициент атерогенности (КА), представляющий собой отношение ХС атерогенных и антиатерогенных липопротеинов, рассчитывался по следующей формуле: КА = (ХС ЛПНП + ХС ЛПОНП)/ХС ЛПВП.

Средние значения показателей липидного, углеводного, белкового, азотного и пуринового обменов представлены в приложениях А и Б.

Оценка состояния микробиоценоза кишечника проводилась с помощью бактериологического (микробиологического) метода исследования (масс-спектрометр MALDI-TOF microflex с системой идентификации микроорганизмов).

## **2.3 Статическая обработка результатов исследований**

Статистическая обработка полученных данных производилась на персональном компьютере IBM с помощью программ STATISTICA for WINDOWS (версия 5) и Microsoft Excel. Рассчитывались средние значения и их квадратичное отклонение. Оценка достоверности разности между средними значениями проводилась с использованием критерия t Стьюдента.

# Глава 3. Результаты исследования

Согласно теории Сarneiro de Moura (2001 г.) при нарушениях кишечного микробиоценоза происходят изменения липидного статуса. Мы изучили показатели липидного обмена в зависимости от степени выраженности дисбактериоза и сравнили полученные результаты с показателями больных с органическими заболеваниями кишечника.

## **3.1. Показатели липидного обмена у пациентов с дисбактериозом кишечника и у больных с хроническими заболеваниями ЖКТ в зависимости от пола**

В приложении А и Б представлены все показатели липидного обмена у пациентов с дисбактериозом кишечника и у больных с хроническими заболеваниями ЖКТ.

На рис. 1 и 2 представлены показатели липидного обмена графически, отдельно у всех пациентов с дисбактериозом кишечника и у всех больных группы контроля в зависимости от пола.

При сравнении данных, представленных на рис. 1 и 2, очевидно, что существенных и значимых различий в показателях липидного обмена у пациентов с дисбактериозом кишечника и у больных с заболеваниями ЖКТ не отмечено. Уровень общего ХС, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ у всех пациентов в основной группе и группе сравнения был в пределах нормативных значений. У женщин по сравнению с мужчинами был чуть выше уровень общего ХС и ЛПВП. У мужчин был чуть выше уровень ЛПНП, ЛПОНП и ТГ. Также у мужчин был выше КА. Выявленные различия соответствуют общефизиологическим тенденциям и наблюдаются у пациентов соответствующего возраста. Напомню, что средний возраст пациентов основной группы составил 48,3+4,7 лет, а в группе сравнения 40+4,2 лет.

Рисунок 1. Показатели липидного обмена у пациентов с дисбактериозом кишечника в зависимости от пола.

Рисунок 2. Показатели липидного обмена у больных группы сравнения в зависимости от пола.

## **3.2. Изменение показателей липидного обмена в зависимости от степени выраженности дисбактериоза кишечника**

Одной из задач нашего исследования было изучение показателей липидного обмена у пациентов в зависимости от степени дисбактериоза. В соответствии с Приказом МЗ РФ №231 принято выделять 3 степени дисбактериоза кишечника: легкую, среднюю и тяжелую. В нашем исследовании пациентов с дисбактериозом 1 степени было 6 человек, 2 степени – 22 человека, 3 степени – 6 человек. Ввиду малочисленности групп мы не разделяли пациентов по полу и представили показатели липидного обмена в исследуемых подгруппах без его учета. В приложении А представлены показатели липидного обмена у больных в зависимости от тяжести дисбактериоза.

На рис. 3 представлено графическое изображение показателей липидного обмена у пациентов с дисбактериозом кишечника в зависимости от степени тяжести.

Рисунок 3. Показатели липидного обмена у пациентов основной группы в зависимости от степени тяжести дисбактериоза кишечника.

Исходя из данных, представленных на рис. 3, видно, что показатели липидного обмена изменяются в зависимости от степени тяжести дисбактериоза. Так, показатели общего ХС, ЛПВП, ЛПНП снижаются, а КА постепенно возрастают. В нашем исследовании ввиду малой выборки мы не можем утверждать о достоверности полученных различий. Нами зафиксированы только тенденции в изменении липидного обмена.

## **3.3. Показатели липидного обмена у больных с хроническими заболеваниями кишечника**

В нашем исследовании группу контроля составили 69 больных с различными заболеваниями ЖКТ. Распределение по нозологическим формам было следующим: пациентов с БК было 16 человек, ЯК – 19 человек, целиакией – 15 человек, ЯБ ДПК – 19 человек. В приложениях А и Б представлены показатели липидного обмена у больных группы сравнения в целом, а также в зависимости от пола и основного заболевания. Практически у всех больных групп контроля проводились исследования показателей липидного статуса, уровня глюкозы, общего белка, креатинина и мочевой кислоты, а также С-реактивного белка.

На рис. 4 представлено графическое изображение показателей липидного обмена у больных с различными заболеваниями ЖКТ.

Рисунок 4. Показатели липидного обмена у больных подгрупп сравнения в зависимости от основного заболевания.

На рис. 4 представлены показатели липидного обмена у больных группы контроля в зависимости от нозологической формы. Все показатели липидного обмена у пациентов подгрупп сравнения были в пределах нормы.

Если проводить анализ показателей липидного обмена по нозологическим формам, то следует отметить:

1. У больных целиакией уровни общего ХС, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ и КА были самыми низкими, а вот уровень ЛПВП был самым высоким. Стоит учитывать возрастной состав пациентов этой группы – они были самыми молодыми (средний возраст 30,2+3 года).
2. Самые высокие показатели общего ХС, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ и КА отмечались в подгруппах больных с БК и ЯБ ДПК. Больные этих подгрупп имели больший возраст. Средний возраст пациентов в группе БК составил – 42,2+4,3 года, а в группе ЯБ ДПК – 41+4,2 года.
3. Достоверные различия отмечались по показателям триглицеридов. У пациентов с целиакией содержание ТГ составило 0,75 ммоль/л, а у больных с БК – 1,63 ммоль/л и ЯБ ДПК – 1,55 ммоль/л, различия в подгруппах достоверны (P<0,05). Также различия были достоверны по коэффициенту атерогенности: в подгруппе больных целиакией этот показатель был самым низким и составил 2,27, а в подгруппе БК и ЯБ ДПК – 3,3 и 3,58 соответственно (P<0,05).

**Заключение**. Анализ показателей липидного обмена у пациентов с дисбактериозом кишечника (основная группа) и у больных с различными заболеваниями ЖКТ (группа сравнения) не выявил достоверных различий в группах больных. Нами отмечены некоторые тенденции в изменениях показателей жирового обмена в зависимости от пола пациентов, степени тяжести дисбактериоза и вида основного заболевания (в группе сравнения).

Так у женщин в основной группе, по сравнению с мужчинами, был чуть выше уровень общего ХС (5,8+0,58 ммоль/л) и ЛПВП (1,7+0,17 ммоль/л). У мужчин был чуть выше уровень ЛПНП (3,5+0,35 ммоль/л), ЛПОНП (0,64+0,06 ммоль/л) и ТГ (1,39+0,14 ммоль/л), а также показатель КА (3,1+0,31). Выявленные изменения соответствуют общефизиологическим нормам, так как у мужчин и женщин показатели липидного обмена отличаются.

При возрастании степени тяжести дисбактериоза кишечника мы отмечали снижение показателей общего ХС, ЛПВП, ЛПНП и повышение КА.

При изучении показателей липидного обмена у пациентов в группе сравнения мы отмечали следующее: у больных целиакией уровни общего ХС, ЛПНП, ЛПОНП, и КА были самыми низкими, а вот уровень ЛПВП был самым высоким. Однако стоит учитывать возрастной состав пациентов этой группы – они были самыми молодыми (средний возраст 30,2+3 года). Самые высокие показатели общего ХС, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ и КА отмечались в подгруппах больных БК и ЯБ ДПК. Больные этих подгрупп имели больший возраст. Средний возраст пациентов в группе БК составил – 42,2+4,3 года, а в группе ЯБ ДПК – 41+4,2 года. Достоверные различия в подгруппах отмечались по показателям триглицеридов. У пациентов с целиакией содержание ТГ составило 0,75 ммоль/л, а у больных с БК – 1,63 ммоль/л и ЯБ ДПК – 1,55 ммоль/л, различия являются достоверными (P<0,05). Также различия были достоверны по коэффициенту атерогенности: в подгруппе больных целиакией этот показатель был самым низким и составил 2,27, а в подгруппе БК и ЯБ ДПК – 3,3 и 3,58 соответственно (P<0,05).

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают гипотезу Карнейро де Мура. Т.к. патологические изменения липидного спектра крови нарастают при повышении степени тяжести дисбактериоза кишечника.

## **3.4. Показатели углеводного, белкового, азотного и пуринового обменов у пациентов с дисбактериозом кишечника и у больных с хроническими заболеваниями ЖКТ в зависимости от пола**

Обмен веществ при хронических заболеваниях кишечника на сегодняшний день изучен недостаточно. В работе Мкртчян и соавт. (2012 г.) указывается на снижение уровня общего белка у пациентов с ВЗК. Состояние других видов обмена нуждается в дальнейших исследованиях.

При дисбактериозе кишечника наиболее значимо страдают углеводный и липидный обмены.

Поэтому одной из задач нашего исследования было изучение показателей обмена веществ у пациентов с дисбактериозом и у больных с хроническими заболеваниями кишечника. В приложениях А и Б представлены все показатели обмена веществ у пациентов с дисбактериозом кишечника и у больных с хроническими заболеваниями ЖКТ.

На рис. 5 и 6 представлены показатели обмена веществ графически, отдельно у всех пациентов с дисбактериозом кишечника и у всех больных группы контроля в зависимости от пола.

Рисунок 5. Показатели белкового, углеводного, азотного и пуринового обмена у пациентов с дисбактериозом кишечника в зависимости от пола.

Рисунок 6. Показатели белкового, углеводного, азотного и пуринового обмена у больных группы сравнения в зависимости от пола.

При сравнении данных, представленных на рис. 5 и 6, очевидно, что существенных и значимых различий в показателях обмена веществ у пациентов с дисбактериозом кишечника и у больных с заболеваниями ЖКТ нет. Уровень общего белка, глюкозы, креатинина и мочевой кислоты у всех пациентов был в пределах нормативных значений. У мужчин по сравнению с женщинами был выше уровень креатинина и мочевой кислоты. Выявленные закономерности соответствуют общефизиологическим различиям для данных подгрупп.

## **3.5. Показатели углеводного, белкового, азотного и пуринового обменов у пациентов с дисбактериозом кишечника в зависимости от степени выраженности дисбактериоза кишечника**

Следующим этапом нашего исследования является изучение показателей углеводного, белкового, азотного и пуринового обменов у пациентов с дисбактериозом кишечника в зависимости от степени тяжести дисбактериоза. Повторюсь, что пациентов с дисбактериозом 1 степени было 6 человек, 2 степени – 22 человека, 3 степени – 6 человек. Ввиду малочисленности групп мы не разделяли пациентов по полу и представили показатели метаболического обмена в исследуемых подгруппах без его учета. В приложении А представлены показатели метаболического обмена у больных в зависимости от выраженности дисбактериоза.

На рис. 7 мы видим графическое изображение показателей белкового, углеводного, азотного и пуринового обмена у пациентов с дисбактериозом кишечника в зависимости от степени тяжести дисбактериоза кишечника.

Рисунок 7. Показатели белкового, углеводного, азотного и пуринового обмена у пациентов с дисбактериозом кишечника в зависимости от степени тяжести дисбактериоза кишечника.

На основании данных, представленных на рис. 7, видно, что показатели общего белка при увеличении степени тяжести дисбактериоза кишечника не изменяются, а вот уровень глюкозы незначительно возрастает. Уровни креатинина и мочевой кислоты наиболее высоки при средней степени тяжести дисбактериоза, а минимальны – при легкой степени. Различия в подгруппах по уровню мочевой кислоты являются достоверными (Р<0,05).

## **3.6. Показатели углеводного, белкового, азотного и пуринового обменов у больных с хроническими заболеваниями кишечника**

В нашем исследовании группу контроля составили 69 больных с хроническими заболеваниями кишечника. А именно: пациентов с болезнью Крона (БК) было 16 человек, язвенным колитом (ЯК) – 19 человек, целиакией – 15 человек, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) – 19 человек. В приложениях А и Б представлены показатели метаболизма у больных группы сравнения в целом, а также в зависимости от пола и основного заболевания. Практически у всех больных группы контроля мы провели исследование показателей общего белка, глюкозы, креатинина и мочевой кислоты.

На рис. 8 представлено графическое изображение показателей белкового, углеводного, азотного и пуринового обменов у больных с различными заболеваниями ЖКТ.

Рисунок 8. Показатели белкового, углеводного, азотного и пуринового обмена у больных группы сравнения в зависимости от основного заболевания.

По данным, представленным в приложении Б и на рис. 8, видно, что все показатели метаболического обмена были в пределах нормы. Если проводить анализ показателей метаболического обмена по нозологическим формам, то следует отметить, что уровни глюкозы и креатинина выше в подгруппе болезни Крона. Наиболее высокий показатель мочевой кислоты был также у пациентов с болезнью Крона, минимальный – у больных ЯБ ДПК. Различия по показателю мочевой кислоты в подгруппах достоверны (Р<0,05).

**Заключение**. Нами были изучены показатели белкового, углеводного, азотного и пуринового обмена у пациентов с дисбактериозом кишечника и у больных с различными заболеваниями ЖКТ. При сравнении основной группы и группы сравнения, у всех пациентов без учета пола существенных различий не выявлено. У мужчин уровень креатинина и мочевой кислоты выше. Данные различия у мужчин и женщин входят в понятие физиологических норм.

Нами отмечено, что уровень креатинина и мочевой кислоты увеличивается в зависимости от степени тяжести дисбактериоза (рис. 7). Разница статистически достоверна по показателям мочевой кислоты в подгруппах средне – тяжелой степени дисбактериоза (Р<0,05).

У пациентов группы сравнения максимальный уровень мочевой кислоты наблюдался в подгруппе болезни Крона. Данные различия статистически достоверны (Р<0,05).

## **3.7. Изучение маркеров воспаления у пациентов с дисбактериозом кишечника и у больных с гастродуоденальными заболеваниями в зависимости от пола**

Нами был проанализирован один из основных маркеров воспаления в организме – С-реактивный белок (СРБ) у пациентов с дисбактериозом кишечника и у больных с заболеваниями ЖКТ. В приложении А представлены показатели СРБ у пациентов с дисбактериозом кишечника и у больных хроническими заболеваниями ЖКТ в зависимости от пола.

На рис. 9 и 10 представлено графическое изображение уровня СРБ у пациентов основной группы и у больных группы сравнения.

Рисунок 9. Уровень СРБ у пациентов основной группы сравнения в зависимости от пола.

Рисунок 10. Уровень СРБ у больных группы сравнения в зависимости от пола.

Исходя из данных, представленных на рис. 9 и 10, видно, что имеются различия в показателях СРБ у пациентов с дисбактериозом кишечника и у больных с гастродуоденальными заболеваниями. В группе контроля концентрация СРБ на 50% выше, чем в основной группе. Разница в группах достоверна (Р<0,05). Также имеются достоверные различия в зависимости от пола пациентов: у женщин в обеих группах уровень СРБ ниже, чем у мужчин (Р<0,05).

## **3.8. Изменение маркеров воспаления у пациентов с дисбактериозом кишечника в зависимости от степени тяжести**

Как уже было сказано выше, все пациенты с дисбактериозом кишечника были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести: легкую, среднюю и тяжелую. Пациентов с дисбактериозом 1 степени было 6 человек, 2 степени – 22 человека, 3 степени – 6 человек. В приложении А представлены уровни СРБ у пациентов в зависимости от степени тяжести дисбактериоза.

На рис. 11 представлено графическое изображение уровня СРБ у пациентов с дисбактериозом кишечника в зависимости от степени тяжести.

Рис. 11. Уровень СРБ у пациентов основной группы в зависимости от степени тяжести дисбактериоза кишечника.

Исходя из данных, представленных на рис 11, видно, что уровень СРБ при дисбактериозе кишечника не превышает общепринятую норму данного показателя и, в целом, является довольно низким. Однако мы можем наблюдать тенденцию на незначительное повышение уровня СРБ при увеличении степени тяжести дисбактериоза. Различия не являются достоверными ввиду малой выборки.

## **3.9. Изменение концентрации СРБ у больных с хроническими заболеваниями кишечника**

Напомню, что в группу сравнения входят 69 больных с хроническими заболеваниями ЖКТ, среди которых пациентов с болезнью Крона (БК) – 16 человек, язвенным колитом (ЯК) – 19 человек, целиакией – 15 человек, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ 12пк) – 19 человек. В приложении Б представлены показатели СРБ в группе контроля в целом, а также в зависимости от пола и основного заболевания.

На рис. 12 представлено графическое изображение показателей СРБ у больных с различными заболеваниями ЖКТ.

Рис. 12. Уровень СРБ у пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ в зависимости от основного заболевания.

На основании результатов, представленных на рис. 12, можно сделать вывод, что концентрация СРБ была самой высокой в подгруппе больных с БК и минимальна у больных целиакией. Разница в данных подгруппах была достоверна и составила 3 раза (Р<0,05).

**Заключение**. Нами были изучены показатели маркеров воспаления (уровень СРБ) у пациентов с дисбактериозом кишечника и у больных с различными заболеваниями ЖКТ. Выявлено, что данный показатель выше в группе сравнения (рис. 9). Разница является достоверной (Р<0,05). Вероятно, это обусловлено наличием органической патологии у больных группы сравнения. Также имеются различия в зависимости от пола пациентов: у мужчин уровень СРБ более высокий по сравнению с женщинами, как в основной группе, так и в группе контроля (рис. 9). Эти различия были также достоверны (Р<0,05).

Нами отмечено, что уровень СРБ незначительно увеличивается в зависимости от степени тяжести дисбактериоза (рис. 10).

Концентрация СРБ также изменялась в группе сравнения в зависимости от вида основного заболевания. Наиболее высокий показатель наблюдается у больных с БК и ЯК, наиболее низкий – у пациентов с целиакией. Разница в этих подгруппах являлась достоверной (Р<0,05).

# Заключение

Показатели липидного обмена у пациентов с дисбактериозом кишечника и у больных с хроническими заболеваниями ЖКТ не выходят за пределы нормативных значений и существенно не различаются в отдельных группах и подгруппах. Выявленные различия между мужчинами и женщинами физиологически обоснованы. У женщин в основной группе, по сравнению с мужчинами, чуть выше уровень общего ХС (5,8+0,58 ммоль/л) и ЛПВП (1,7+0,17 ммоль/л). У мужчин чуть выше уровень ЛПНП (3,5+0,35 ммоль/л), ЛПОНП (0,64+0,06 ммоль/л), ТГ (1,39+0,14 ммоль/л) и КА (3,1+0,31).   
 В группе сравнения уровни общего ХС, ЛПНП, ЛПОНП и КА самые низкие у больных целиакией (средний возраст пациентов 30,2+3 года), самые высокие - в подгруппах больных БК и ЯБ ДПК (средний возраст 42,2+4,3 и 41+4,2 года соответственно). Достоверные различия в подгруппах отмечались по показателям триглицеридов: у пациентов с целиакией содержание ТГ равно 0,75 ммоль/л, а у больных с БК – 1,63 ммоль/л и ЯБ ДПК – 1,55 ммоль/л (P<0,05). Также различия достоверны по КА: в подгруппе больных целиакией этот показатель самый низкий - 2,27, а в подгруппе БК и ЯБ ДПК – 3,3 и 3,58 соответственно (P<0,05).

При увеличении степени тяжести дисбактериоза кишечника наблюдается ухудшение состояния липидного обмена: снижение концентрации ЛПВП, увеличение КА, при этом уровень общего ХС и ЛПНП снижается.

Показатели белкового, углеводного, азотного и пуринового обменов у всех пациентов основной группы и группы контроля существенно не отличаются. Имеются различия между подгруппами женщин и мужчин: более высокие показатели креатинина и мочевой кислоты в основной группе у мужчин (81,9+8,2 и 327,8+32,8 мкмоль/л соответственно) по сравнению с женщинами (70,6+7,1 и 302,2+30,3 мкмоль/л). Также есть различия между подгруппами больных в группе контроля: наиболее высокий уровень мочевой кислоты определяется у пациентов с БК (399,3+40,1 мкмоль/л). Данные изменения статистически достоверны (Р<0,05). Самым стабильным метаболическим показателем, не зависящим от пола пациентов, степени тяжести дисбактериоза и вида основного заболевания, является общий белок сыворотки.

При увеличении степени тяжести дисбактериоза кишечника возрастает концентрация мочевой кислоты и креатинина. Разница статистически достоверна по показателям мочевой кислоты в подгруппах средне – тяжелой степени дисбактериоза (Р<0,05): ее концентрация при легкой степени - 245+24,6 мкмоль/л, средней степени - 335+33,4 мкмоль/л, тяжелой степени - 309+30,9 мкмоль/л.

При изучении маркеров воспаления в основной группе и группе контроля уровень СРБ на 50% выше у больных хроническими заболеваниями кишечника (2,19+0,22 мг/л). В основной группе уровень СРБ минимален (1,23+0,12 мг/л). Различия между группами достоверны (Р<0,05). Также имеются достоверные различия в зависимости от пола пациентов: у мужчин уровень СРБ более высокий по сравнению с женщинами, как в основной группе, так и в группе контроля (Р<0,05). Концентрация СРБ повышается при возрастании степени тяжести дисбактериоза кишечника: при легкой степени составляет 0,99+0,1 мг/л, при средней - 1,13+0,11 мг/л, при тяжелой - 1,66+0,17 мг/л.

В группе сравнения наиболее высокий СРБ наблюдается в подгруппе пациентов с болезнью Крона (3,4+0,35 мг/л) и ЯК (2,4+0,24 мг/л), минимальный – у больных целиакией (1,1+0,11 мг/л). Разница в данных подгруппах была достоверна (Р<0,05).

# Выводы

# При сравнении пациентов с дисбактериозом кишечника и больных с хроническими заболеваниями ЖКТ, не выявлено достоверных различий по показателям липидного, белкового, углеводного, азотного и пуринового обменов. Достоверные изменения (P<0,05) в основной и контрольной группах наблюдались только по уровню С-реактивного белка: так у больных с хроническими заболеваниями ЖКТ концентрация СРБ была на 50% выше, чем у пациентов с дисбактериозом.

# Выраженность дисбактериоза кишечника отражается на параметрах обмена веществ. При увеличении степени тяжести дисбактериоза кишечника отмечена тенденция на снижение концентрации общего ХС и ЛПВП и увеличение КА. Достоверные изменения выявлены (P<0,05) по содержание мочевой кислоты и уровню СРБ, эти показатели были выше у пациентов с более выраженным дисбактериозом.

# Показатели обмена веществ и СРБ различаются у мужчин и женщин как в основной группе, так и в группе сравнения. У женщин - выше концентрация общего ХС и ЛПВП. У мужчин выше уровень ЛПНП, ТГ, показатель КА, а также содержание креатинина, мочевой кислоты и СРБ.

# У больных с хроническими заболеваниями ЖКТ показатели обмена веществ изменяются в зависимости от нозологии. У больных целиакией, по сравнению с другими пациентами, концентрация глюкозы, С-реактивного белка и показатели липидограммы были минимальными. А у пациентов болезнью Крона, наоборот, были максимальными содержание СРБ, мочевой кислоты, креатинина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

# Список литературы

1. Гевандова М.Г., Федоренко Н.Н., Ходжаян А.Б. и др. Гомеостаз биологических систем и некоторые механизмы его обеспечения: методическое пособие для студентов 1-го курса мед. вузов // – С.: Изд-во СтГМУ, 2017. — 36 с.

2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патологическая физиология. Том 2. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). Учебник для студентов медицинских вузов. Изд. 3-е, дополненное и исправленное // – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. — 768 с., илл.

**3. Carneiro de Moura M**. Неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2001; 3: 12-15*.*

4. Драпкина О.М., Широбоких О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14(4): 567-574.

5. Parnell J.A, Reimer R.A. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. Am J Cli. Nutr. 2009; 89(6): 751-9.

6. Mofidi F, Poustchi H, Yari Z, et al. Synbiotic supplementation in lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Br J Nutr. 2017; 117: 662–8.

7. Everard A., Belzer C., Geurts L. et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. Proc Natl Acad Sci USA. 2013; 110(22): 9066-71.

8. Giacco R. et al. Effects of short-chain fructo-oligosaccharides on glucose and lipid metabolism in mild hypercholesterolaemic individuals. Clinical Nutrition. 2004; 23(3): 331-40.

9. Сабельникова Е. А. Клинические аспекты дисбактериоза кишечника **//** Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 3: 111-116.

10. Циммерман Я.С. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника и/или синдром избыточного бактериального роста // Клиническая медицина. 2005; 4: 14-22.

11. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 117(5): 13-50.

12. Циммерман Я.С. Учение о дисбиозе («дисбактериозе») кишечника: состояние проблемы и новые тенденции // Клиническая медицина. 2017; 95 (8): 677—686.

13. Hopkins M. J., Sharp R., Macfarlane G. T. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles // Gut. 2001; 48(2): 198-205.

14. Zoetendal E. G., Akkermans A. D. L., Akkermans van Vilet W. M. et al. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinаl tract // Microb. Ecol. Health Dis. 2001; 13: 129-134.

15. Mountzouris K. C., McCartney A. L., Gibson G. R. Intestinal microflora of human infants and current trends for its nutritional modulation // Br. J. Nutr. 2002; 87: 405-420.

16. Звенигородская Л. А., Черкашова Е. А., Самсонова Н. Г. и др. Целесообразность применения пробиотиков в лечении атерогенной дислипидемии **//** Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 2: 37-43.

17. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E. et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. Science. 2013; 341(6150).

18. Уголев А.М. Мембранное пищеварение. Полисубстратные процессы, организация и регуляция // АН СССР. Объедин. науч. совет "Физиология человека и животных". — Л.: Наука. Ленингр. отд-ние, 1972. — 358 с., илл.

19. Приказ МЗ РФ № 231 от 2003 г. Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

20. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том 2. Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. — М: Грантъ, 1998. — 416 с.

21. Минушкин О.Н. Новые представления о функциональных расстройствах кишечника и место современных пробиотиков в их лечении // Медицинский совет. 2018; 21: 126-131.

22. Парфенов А. И., Осипов Г. А., Богомолов П. О. Дисбактериоз кишечника: новые подходы к диагностике и лечению // Consilium medicum. 2001; 6(3): 270-272.

23. Самсонова Н.Г., Звенигородская Л.А., Черкашова Е.А., Лазебник Л.Б. Дисбиоз кишечника и атерогенная дислипидемия // ﻿Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 3: 88-94.

24. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Петухов В.А. Липидный дистресс–синдром в хирургии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1999; 6(127): 604–611.

25. Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Ефремов Л.И. и др. Гастроэнтерологические аспекты атеросклероза **//** Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 2: 31-36.

26. Конев Ю. В., Лазебник Л. Б. Эндотоксин (ЛПС) в патогенезе атеросклероза // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 11: 15-26.

27. Daubioul C., Horsmans Y., Lambert P. et al. Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: Results of a pilot study. European Journal of Clinical Nutrition. 2005; 59: 723-726.

28. Peluso I., Morabito G., Urban L. et al. Oxidative stress in atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative burst. Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. 2012; 12(4): 351–360.

29. Fuentes M. C., Lajo T., Carrión J. M., Cuñé J. Cholesterol-lowering efficacy of Lactobacillus plantarum CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolaemic adults. Br J Nutr. 2013; 109(10): 1866-72.

30. Jones M. L., Martoni C. J., Di Pietro et al. Evaluation of clinical safety and tolerance of a Lactobacillus reuteri NCIMB 30242 supplement capsule: a randomized control trial. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2012; 63: 313–320.

31. Jingyuan F., Bonder M., Carmen Cenit M. et al. The gut microbiome contributes to a substantial proportion of the variation in blood lipids. Circulation Research. 2015; 117: 817-24.

32. Булгакова С. В. Микробиота кишечника: новый регулятор сердечно-сосудистой функции // ﻿Бюллетень науки и практики. 2021; 1(7): 200-221.

33. Francisco Abadia-Molina et al. The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Diseases. Nutrients. 2020; 12(3). — 605.

34. Мкртчян Л.С., Косенко В.А., Никитина К.Е. Кишечные и внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника // Медицинский вестник Юга России. 2012; 1: 16-19.

# 35. Шендеров Б. А., Юдин С. М., Загайнова А. В., Шевырева М. П. Роль комменсальной кишечной микробиоты в этиопатогенезе хронических воспалительных заболеваний: Akkermansia muciniphila // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 159(11): 4-13.

# 36. Каширская Н.Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры // Русс. мед. журн. 2000; 13: 3-6.

# Приложения

Приложение А

# 

Приложение Б

