

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА В ПРОГНОЗЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИЗМЕНЕНИЙ БИОХИМИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

А. В. Куяров, Л. А. Сайгушева, А. А. Куяров, А. В. Заздравная, Е. М. Нагорных

Целью исследования явилось определение диагностической значимости состояния микробиоценоза кишечника для прогнозирования и ориентированной профилактики изменений биохимического равновесия в крови. Установлено, что по степени нарушений в биоценозе кишечника наблюдается ухудшение биохимических показателей крови, индикаторами которых являются уменьшение общего количества белка, увеличение относительного содержания альбумина, креатинина, мочевины, а также содержания холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности.

Ключевые слова: микробиоценоз кишечника, биохимические показатели крови, прогноз, профилактика.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время широко обсуждается вопрос о роли и механизмах воздействия микрофлоры на организм человека. Воззрения на значение микрофлоры определяется в зависимости от уровня ее исследования. Современные методы диагностики, основанные на изучении молекулярных и биохимических механизмов, управляющих связью микробиоты и организма-хозяина, позволили констатировать масштаб той пользы, которую получает человек от симбиоза с микрофлорой, и выявить ряд возможных причин перехода от «благополучного сосуществования» к «неблагополучному», которое сопровождается изменениями состояния микробиоты и функционального состояния макроорганизма [1–2].

В соответствии с отраслевым стандартом от 09.06.2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» основным лабораторным тестом для диагностики состояния микробиоценоза является микробиологическое исследование кала на

дисбактериоз, под которым принято понимать клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств [3]. Именно влияние веществ, продуцируемых нормальным соотношением разнообразных популяций микрофлоры организма человека, поддерживает биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие, необходимое для сохранения его здоровья [4–5].

Однако определение значения степени нарушения нормальной микрофлоры для макроорганизма не находит должного внимания. В настоящее время как в учебной, так и научной литературе не в полной мере рассмотрены вопросы взаимодействия микробного сообщества и биохимических процессов в организме человека.

DIAGNOSTIC VALUE OF INTESTINAL MICROBIOTIC ECOSYSTEM STATE IN PREDICTION AND PREVENTION OF BIOCHEMICAL BALANCE CHANGES IN HUMAN BODY

A. A. Kuyarov, L. A. Saigusheva, A. V. Kuyarov, A. V. Zazdravnaya, E. M. Nagornyykh

The aim of the study is the determination of diagnostic significance of intestinal microbiocenosis state in prediction and prevention of changes in blood chemistry values. The lowering of blood chemistry values is established at different degrees of violation of intestinal biocenosis. Such indices are the decrease in total protein, increase in relative levels of albumin, creatinine, urea, and cholesterol, triglycerides and low-density lipoproteins.

Keywords: intestinal microbiocenosis, blood chemistry values, prognosis, prevention.

Учитывая существующие проблемы, обусловленные отсутствием доказательной базы диагностической значимости результатов микробиологического исследования кала на дисбактериоз в прогнозе биохимического и метаболического равновесия в организме, представляется важным их решение в научном и практическом понимании.

Цель работы – определить диагностическую значимость состояния микробиоценоза кишечника в прогнозе и профилактике изменений биохимического равновесия в организме человека по показателям крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на базе клинко-диагностической лаборатории БУ ХМАО – Югры «Нефтеюганская окружная клиническая больница им. В. И. Яцкив» (заведующая отделением А. В. Заздравная) и лаборатории экспериментальной микробиологии кафедры физиологии Сургутского государственного университета.

В работе использован комплекс бактериологических, биохимических и статистических методов исследования. У пациентов в возрасте от 27 до 70 лет проведены бактериологические исследования микрофлоры кишечника и биохимический анализ крови.

Выделены две группы исследуемых. Группу сравнения составили лица без клинических и ангиографических признаков заболеваний ($n = 64$ человека). Критерием исключения был прием любых лекарственных средств. Исследуемую группу составили лица с дисбактериозом кишечника ($n = 158$ человека), направленные в лабораторию на обследование с основными клиническими проявлениями дисбактериоза. Оценка состояния микрофлоры кишечника проведена с использованием дифференциально-диагностических питательных сред в соответствии с ОСТ МЗ РФ «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (2003) [2].

Биохимический анализ крови проведен с определением показателей белкового, липидного, углеводного обмена на биохимическом анализаторе серии AU

680 Beckman Coulter. Материалом для исследования служила периферическая кровь, взятая при диагностическом заборе у пациентов с дисбактериозом кишечника.

Результаты проведенных исследований статистически обрабатывали с использованием пакета прикладных программ MS Excel и Statistica 10.0. Тип распределения для выборки определяли по показателю коэффициента Шапиро – Уилка. Распределение анализируемого признака в более половине случаев не отличалось от теоретически ожидаемого нормального распределения. Достоверность различия изучаемых параметров анализировали с применением t-критерия Стьюдента [6].

Выраженность нарушения бактериальных сообществ проведена по показателям нарушения эубиоза на уровне монокультур, двух, трех, четырех и более ассоциативных отклонений в соответствии с ранее апробированным методическим приемом экологической оценки нарушений эубиоза кишечника [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований белкового обмена в сыворотке крови при различных уровнях нарушения микробиоценоза кишечника (табл. 1) установлено, что показатели общего белка и белковых фракций сыворотки крови в группе сравнения находились в пределах референтного диапазона величин, представленных в нормативной литературе [8].

У лиц с нарушением эубиоза кишечника по одному показателю наблюдалось достоверное снижение общего количества белка до $59,0$ г/л ($p < 0,05$) при сохранении нормального количества альбумин, что указывает на увеличение относительного содержания альбумина ($57,8 \pm 6,2$ % до $73,4 \pm 7,6$ %, что превышает максимальную референтную величину) и уменьшение уже расчетных величин абсолютного и относительного содержания глобулинов. Значительное нарушение соотношения альбуминов и глобулинов в сторону увеличения альбуминов может свидетельствовать о явлении иммунодефицитного состояния.

Таблица 1

Показатели белкового обмена в сыворотке крови при различных состояниях микробиоценоза кишечника, $\bar{x} \pm m$

Показатели нарушения микробиоценоза	n	Общий белок, г/л	Альбумины, г/л	С-реактивный белок, мг/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, ммоль/л
Группа сравнения	64	$74,1 \pm 0,7$	$42,8 \pm 0,7$	$2,3 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,2$	$58,1 \pm 5,1$
по 1 показателю	63	$59,0 \pm 1,9^*$	$43,3 \pm 1,0$	$1,9 \pm 0,2$	$13,1 \pm 1,1^*$	$86,8 \pm 8,2^*$
дефицит e. coli	32	$59,2 \pm 2,0^*$	$42,7 \pm 1,4$	$1,7 \pm 0,1^*$	$12,5 \pm 1,0^*$	$76,0 \pm 7,9$
дефицит лактобацилл	31	$58,6 \pm 1,8^*$	$44,6 \pm 1,5$	$2,3 \pm 0,1$	$14,1 \pm 1,1^*$	$106,8 \pm 9,8^*$
по 2 показателям	31	$54,9 \pm 1,7^*$	$42,0 \pm 1,1$	$1,6 \pm 0,1^*$	$12,6 \pm 1,0^*$	$123,8 \pm 11,6^*$
по 3 показателям	32	$60,8 \pm 1,9^*$	$43,9 \pm 1,1$	$2,9 \pm 0,2^*$	$14,4 \pm 1,2^*$	$53,9 \pm 5,0$
по 4 показателям	32	$58,3 \pm 2,3^*$	$41,1 \pm 1,4$	$1,9 \pm 0,2$	$14,4 \pm 1,1^*$	$61,9 \pm 6,4$

Примечание: * – статистически значимые отличия с группой сравнения, $p < 0,05$.

Важно отметить значительное увеличение в плазме крови конечных продуктов метаболизма белков в виде мочевины (в 2,2 раза; $p < 0,05$) и креатинина (в 1,5 раза; $p < 0,05$), как варианта изменения метаболического равновесия с ускоренным разрушением белка уже в начальном периоде нарушения зубиоза кишечника.

Проведенное сравнение показателей белкового обмена при дефиците одного вида микроорганизмов как наиболее часто встречаемых – либо ферментативно активных типичных *E. coli*, либо лактобацилл показало, что при снижении количества типичных *E. coli* и достаточном количестве лактобацилл наблюдается уменьшение содержания С-реактивного белка относительно группы контроля ($1,7 \pm 0,1$ мг/л; $p < 0,05$) и относительно варианта с дефицитом лактобацилл ($2,3 \pm 0,1$; $p < 0,05$). Это может быть обусловлено, с одной стороны, уменьшением продукции факторов воспалительного процесса, связанных с уменьшением количества эшерихий, с другой – преобладанием продукции противовоспалительных метаболитов лактобациллами. Обращает на себя внимание факт, что при дефиците лактобацилл по сравнению с дефицитом типичных *E. coli*, увеличивается дисбаланс содержания альбуминов и глобулинов. Так, доля альбуминов составляет наибольшую величину (76,1 %) при том, что поддерживается более высокий уровень содержания С-реактивного белка ($2,3 \pm 0,1$ мг/л), имеется тенденция повышения мочевины ($14,1 \pm 1,1$ ммоль/л) и значительное увеличение креатинина ($106,8 \pm 9,8$ ммоль/л; $p < 0,05$). Это указывает, вероятно, на определенную роль лактобацилл в метаболизме кишечника и, как следствие, в метаболизме на уровне кровеносного русла.

При нарушении зубиоза по двум показателям, из которых по частоте встречаемости доминирует одновременное уменьшение количества и типичных *E. coli*, и лактобацилл, отмечен самый низкий уровень показателя общего белка в плазме ($54,9 \pm 1,7$ г/л) и содержания С-реактивного белка ($1,6 \pm 0,1$ мг/л) при наиболее выраженном изменении соотношении альбуминов и глобулинов (76,5 % приходится на долю альбуминов) и достоверно увеличенном количестве мочевины (12,6 ммоль/л) и особенно креатинина ($123,8 \pm 11,6$ ммоль/л).

Ассоциативные изменения по 3 показателям в биоценозе кишечника сопровождались аналогичными и по ряду показателей более выраженными изменениями биохимических показателей крови по сравнению как с группой сравнения, так и с показателями 2-ассоциативных изменений. Необходимо отметить достоверное увеличение содержания С-реактивного белка ($2,9 \pm 0,2$ мг/л; $p < 0,05$) и мочевины ($14,4 \pm 1,2$ ммоль/л; $p < 0,05$) при нормализации такого компонента фракции остаточного азота, как креатинин ($53,9 \pm 5,0$ ммоль/л) по сравнению с 2-ассоциативными изменениями.

Из числа 3-ассоциативных изменений наиболее часто наблюдали снижение количества типичных *E. coli* и лактобацилл в сочетании с увеличенным количеством представителей *Staphylococcus* spp. – вариант 1, и снижение количества типичных *E. coli*, лактобацилл и количества *Enterococcus* – вариант 2. Изменения биоценоза кишечника по варианту 1, т. е. с повышенным количеством *Staphylococcus* spp., которые рассматриваются как активные продуценты фак-

торов воспалительного процесса, отличался достоверным снижением количества креатинина в крови относительно показателей ГС ($44,5 \pm 4,1$ ммоль/л; $p < 0,05$) и выходил за границы минимального референтного значения. Изменение биоценоза кишечника, связанного с отсутствием *Enterococcus* spp. (вариант 2), сопровождалось самым значительным увеличением содержания С-реактивного белка относительно показателей группы сравнения ($3,4 \pm 0,2$ мг/л; $p < 0,05$), но не превышающим референтного диапазона.

4-ассоциативные изменения в биоценозе кишечника наряду с предыдущими изменениями сопровождались значительным уменьшением количества бифидобактерий. Биохимические показатели сыворотки крови имели общую тенденцию изменений показателей относительно группы сравнения, но не имели достоверных отличий от показателей 3-ассоциативных изменений.

Показатели липидного и углеводного обмена в сыворотке крови (табл. 2) в группе сравнения исследуемых лиц находились в пределах референтного диапазона. Обращает внимание факт позитивного баланса повышенного уровня содержания липопротеидов высокой плотности ($2,5 \pm 0,1$ ммоль/л) как протективного фактора в развитии заболеваний, в частности, сердечно-сосудистых, при относительно низком уровне концентрации липопротеидов низкой плотности ($1,2 \pm 0,03$ ммоль/л), т. е. величине, близкой к оптимальной.

В группе лиц с нарушением биоценоза в кишечнике по одному показателю наблюдалось достоверное увеличение по сравнению с показателями группы сравнения содержания холестерина в 1,6 раза ($7,1 \pm 0,1$ ммоль/л; $p < 0,05$), триглицеридов в 3,4 раза ($5,5 \pm 0,4$ ммоль/л; $p < 0,05$), липопротеидов низкой плотности в 4,3 раза ($5,2 \pm 0,03$ ммоль/л; $p < 0,05$), величины которых превышали верхние референтные границы. Важно отметить следующие особенности этих показателей в зависимости от дефицита вида бактерий. Так, при уменьшении количества типичных *E. coli* и нормальном содержании лактобацилл наблюдались достоверно более высокие показатели липопротеидов высокой плотности ($2,8 \pm 0,2$ и $2,3 \pm 0,2$ ммоль/л соответственно; $p < 0,05$), чем при обратном варианте с дефицитом лактобацилл и преобладанием *E. coli*, что указывает на определенное значение лактобацилл в метаболизме липопротеинов высокой плотности с протективным эффектом сердечно-сосудистых заболеваний.

При этих вариантах дисбактериоза установлены и достоверные отличия по содержанию триглицеридов. Так, при дефиците лактобацилл наблюдались высокие их показатели ($6,6 \pm 0,5$ ммоль/л), которые достоверно отличались по сравнению с дефицитом типичных *E. coli* ($4,8 \pm 0,5$ ммоль/л; $p < 0,05$). В указанных проявлениях дисбактериоза содержание триглицеридов превышало верхние границы нормы.

Нарушение микробного биоценоза кишечника по двум показателям сопровождается тем же уровнем изменений в липидограмме крови, что и по одному показателю, за негативным исключением содержания триглицеридов. Количество триглицеридов продолжает достоверно увеличиваться и составляет наибольший уровень при всех случаях дисбиотических изменений ($6,8 \pm 0,5$ ммоль/л), что в 4,3 раз превышает их количество в группе контроля ($p < 0,05$).

**Показатели липидного и углеводного обмена в сыворотке крови
при различных состояниях биоценоза микрофлоры кишечника, ммоль/л, $\bar{x} \pm t$**

Показатели нарушения микробиоценоза	n	Холестерин	Триглицериды	Липопротеиды высокой плотности	Липопротеиды низкой плотности	Глюкоза	Коэффициенты атерогенности
Группа сравнения	64	$4,5 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,03$	$4,8 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,04$
по 1 показателю	63	$7,1 \pm 0,1^*$	$5,5 \pm 0,4^*$	$2,5 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,1^*$	$6,7 \pm 0,3^*$	$1,8 \pm 0,08^*$
дефицит E. coli	32	$7,1 \pm 0,2^*$	$4,8 \pm 0,5^*$	$2,8 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,2^*$	$6,7 \pm 0,4^*$	$1,5 \pm 0,07^*$
дефицит лактобацилл	31	$6,9 \pm 0,2^*$	$6,6 \pm 0,5^*$	$2,3 \pm 0,1^*$	$5,2 \pm 0,2^*$	$6,6 \pm 0,4^*$	$2,0 \pm 0,1^*$
по 2 показателям	31	$6,8 \pm 0,2^*$	$6,8 \pm 0,5^*$	$2,7 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,2^*$	$5,5 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,07^*$
по 3 показателям	32	$7,1 \pm 0,2^*$	$5,9 \pm 0,4^*$	$2,2 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,1^*$	$5,0 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,1^*$
по 4 показателям	32	$7,2 \pm 0,1^*$	$6,6 \pm 0,3^*$	$1,6 \pm 0,2^*$	$5,3 \pm 0,1^*$	$4,8 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,2^*$

Примечание: * – достоверность отличия с группой сравнения, $p < 0,05$.

Последующие нарушения в микробиоценозе кишечника по 3 и 4 показателям характеризуются продолжением общей тенденции нарастания негативных явлений в липидограмме крови и достоверным увеличением липопротеидов низкой плотности (от $4,7 \pm 0,2$ ммоль/л при дисбактериозе по 2 показателям до $5,3 \pm 0,2$ ммоль/л по 4 показателям; $p < 0,05$) при значительном снижении липопротеидов высокой плотности до $1,6 \pm 0,2$ ммоль/л, что в 1,6 раз ниже, чем у лиц с нормальным микробиоценозом кишечника ($p < 0,05$).

Показатели концентрации глюкозы в группе сравнения находились в пределах нормы ($4,8 \pm 0,1$ ммоль/л) и значительно повышались при нарушении эубиоза кишечника по одному показателю как при уменьшенном количестве типичных E. coli, так и при дефиците лактобацилл ($6,7 \pm 0,4$ и $6,6 \pm 0,4$ ммоль/л соответственно; $p < 0,05$). Более выраженные нарушения микробиоценоза кишечника сопровождались тенденцией к относительному уменьшению содержания глюкозы в крови. Так, при варианте дисбактериоза по 2 и 3 показателям содержания глюкозы составляло $5,5 \pm 0,4$ и $5,0 \pm 0,4$ ммоль/л, соответственно, и при нарушении эубиоза по 4 показателям, содержание глюкозы было на уровне группы сравнения ($4,8 \pm 0,4$ ммоль/л).

Рассчитанный коэффициент атерогенности в группе сравнения ($KA = 0,8 \pm 0,04$) и в исследуемых группах показал на поступательное развитие дислипидотеинемии по мере нарушения нормальной микрофлоры. Об этом свидетельствует достоверное увеличение величины коэффициента атерогенности при нарушении нормальной микрофлоры кишечника, приобретая максимальную величину ($3,5 \pm 0,2$) с нарушением эубиоза по 4 показателям, что указывает на фактор развития хронического процесса асепти-

ческого воспаления с риском развития патологии сосудов. Необходимо отметить достоверно большую величину коэффициента атерогенности при дефиците лактобацилл ($2,0 \pm 0,1$) по сравнению с аналогичным показателем при дефиците E. coli ($1,5 \pm 0,07$; $p < 0,05$), подтверждающее значение участия лактобацилл в метаболизме кишечника, интегрирующее с биохимическими показателями сыворотки крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В системе микробиом и макроорганизм реализуются механизмы влияния метаболизма биоценоза кишечника на биохимические процессы в крови и их показатели. Референтный диапазон биохимических показателей крови в норме соответствует эубиозу микрофлоры кишечника.

С нарушением эубиоза кишечника уже по одному показателю наблюдаются достоверные изменения в белковом, липидном и углеводном обменах. Индикаторами нарушения являются уменьшение общего количества белка при увеличении относительного содержания альбумина, значительное увеличение в крови креатинина и еще в большей степени мочевины.

Из показателей липидного обмена маркерами служат повышение содержания холестерина и 3–4-кратное увеличение триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, величины которых превышают верхние референтные границы.

По степени увеличения нарушений в биоценозе кишечника наблюдается усугубление биохимических показателей, что дает основание для их прогнозирования. О поступательном развитии дислипидотеинемии свидетельствует достоверное поэтапное увеличение коэффициента атерогенности, который приобре-

тает максимальную величину при нарушении микрофлоры по 4 показателям.

Установленные выраженные изменения биохимических показателей при дефиците лактобацилл определяют необходимость профилактических на-

значений и ориентированной терапии с включением пробиотических продуктов с определенной биохимической активностью и детоксикационным потенциалом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Н. В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях // Общая реаниматология. 2012. Т. VIII. № 4. С. 42–54.
2. Simren M., Barbara G., Flint H. J. et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report // Gut. 2013. № 62. P. 159–76.
3. Барсук А. Л. Фармакоэпидемиологические, экономические и методические аспекты исследования кала на дисбактериоз : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2008. 23 с.
4. Пробиотическая микробиология на службе здоровья жителей Севера : моногр. / А. В. Куяров [и др.] ; Сургут. гос. ун-т. Сургут : ИЦ СурГУ, 2013. 223с.
5. Flint H. J. Gut microbial metabolites in health and disease // Gut Microbes. 2016. № 7 (3). P 187–188.
6. Халафян А. А. Современные статистические методы медицинских исследований : моногр. М. : ЛКИ, 2008. 395 с.
7. Куяров А. В., Сайгушева Л. А., Дудко Е. Ф., Куяров А. А. Экологическая оценка бактериальных сообществ кишечника при дисбактериозе кишечника // Вестник СурГУ. Медицина. 2017. № 1. С. 54–58.
8. Долгов В. В. Клиническая лабораторная диагностика : нац. рук. ; в 2 т. Т. 2. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 808 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Куяров Александр Васильевич – профессор, заведующий лабораторией «Фундаментальные проблемы здоровьесбережения коренных народов и пришлого населения Севера», Сургутский государственный университет; e-mail: kujarov@mail.ru.

Сайгушева Лидия Александровна – доцент, доцент кафедры физиологии, Сургутский государственный университет; e-mail: microsala@mail.ru.

Куяров Артем Александрович – старший научный сотрудник лаборатории «Фундаментальные проблемы здоровьесбережения коренных народов и пришлого населения Севера», Сургутский государственный университет; e-mail: kuyarov82@mail.ru.

Заздравная Арина Васильевна – заведующая клинко-диагностической лабораторией, Нефтеюганская окружная клиническая больница им. В. И. Яцкив, аспирант Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: lis-arina@yandex.ru.

Нагорных Елена Михайловна – магистрант, Сургутский государственный университет; e-mail: nagornykh.elena@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Kuyarov Aleksandr Vasilyevich – Professor, Head, “Fundamental Problems of Health-protection of Indigenous Peoples and Alien Population of the North” laboratory, Surgut State University; e-mail: kujarov@mail.ru.

Saygusheva Lidiya Aleksandrovna – Associate Professor, Physiology Department, Surgut State University; e-mail: microsala@mail.ru.

Kuyarov Artem Aleksandrovich – Senior Researcher, “Fundamental Problems of Health-protection of Indigenous Peoples and Alien Population of the North” laboratory, Surgut State University; e-mail: kuyarov82@mail.ru.

Zazdravnaya Arina Vasilyevna – Head, Clinical Diagnostic Laboratory, Nefteyugansk Regional Clinical Hospital n. a. V. I. Yatskiv, Postgraduate, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: lis-arina@yandex.ru.

Nagornykh Elena Mikhailovna – Master’s Degree Student, Surgut State University; e-mail: nagornykh.elena@mail.ru.