

ВЫРАЖЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА У ПАЦИЕНТОВ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

SEVERITY OF INTESTINAL MICROBIOTA DISORDERS DEPENDING ON THE AGE OF THE PATIENT GASTROENTEROLOGICAL HOSPITAL PATIENTS

**T. Esaulova
I. Kochina
O. Bazaeva
E. Zyazina**

Summary. This work is devoted to the study of intestinal microbiota in various age groups in a gastroenterological hospital. The aim of the study is to determine the severity of violations of the microbiota of the large intestine, depending on age. The method of the study was a retrospective analysis of medical records of patients' medical histories of the gastroenterological Department of the Astrakhan state hospital No. 3 from 2009–2019. As a result of the study, it was found that the most pronounced changes in the intestinal microbiota are characteristic of the age over 60 years, the least pronounced—for patients aged 40 to 60 years, patients aged 20 to 40 years in terms of the severity of dysbiosis occupy an intermediate position. This may be due to the fact that the formation of chronic diseases of the gastrointestinal tract at a young age begins to occur maladaptive processes in the intestinal microbiota, which may decrease under the influence of various factors, including treatment, normalization of the immune response, which we saw in the 1 and 2 age groups. However, if the damage to the digestive system persists for a long period, the severity of changes in the intestinal microbiota increases as much as possible.

Keywords: intestinal microbiota, dysbiosis, normal microflora, conditionally pathogenic microflora, aerobic bacteria, pathogenic microflora.

Эсаулова Татьяна Алексеевна

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий терапевтической службой, Частное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть»
esaulovat@mail.ru

Кочина Ирина Игоревна

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
freilain.kochina@yandex.ru

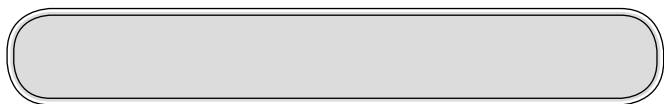
Базаева Ольга Викторовна

Аспирант, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-гастроэнтеролог поликлинического отделения, Частное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть»
olga.karapetyan.89@mail.ru

Зязина Елена Николаевна

Аспирант, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-терапевт поликлинического отделения, Частное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть»
enzyazina@yandex.ru

Аннотация. Работа посвящена изучению кишечной микробиоты в различных возрастных группах в гастроэнтерологическом стационаре. Целью исследования является определение степени выраженности нарушений микробиоты толстого кишечника в зависимости от возраста. Методом исследования стал ретроспективный анализ медицинской документации историй болезни пациентов гастроэнтерологического отделения ГКБ № 3 г. Астрахани с 2009–2019 годы. В результате проведенного исследования установлено, что наиболее выраженные изменения кишечной микробиоты характерны для возраста старше 60 лет, наименее выраженные — для пациентов в возрасте от 40 до 60 лет, пациенты в возрасте от 20 до 40 лет по степени выраженности дисбактериоза занимают промежуточную позицию. Это может быть связано с тем, что при формировании хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта в молодом возрасте начинают происходить дезадаптивные процессы в кишечной микробиоте, которые могут уменьшаться под воздействием различных факторов, в т.ч. лечения, нормализации иммунного ответа, что мы и увидели в 1 и 2 возрастных группах. Однако при сохранении поражения органов пищеварения на протяжении длительного периода выраженность изменений в кишечной микробиоте максимально усиливается.



Актуальность

В настоящее время проблема дисбактериоза кишечника чрезвычайно актуальна по причине большой распространенности этой патологии (по данным РАМН у 90% населения России отмечаются различные патологические изменения микрофлоры), существенным снижением резервов здоровья и отягощением многих хронических заболеваний, что затрудняет их лечение и ухудшает прогноз [12,16]. Кроме того, на современном этапе изучения дисбактериоза особое внимание уделяется молекулярным и биохимическим механизмам, лежащим в основе взаимного влияния микробиоты кишечника на функции человеческого организма [5,13]. Исследователями было доказано [1,2], что кишечная микрофлора играет роль в развитии синдрома инсулинорезистентности, предполагающего гиперинсулинемию и высокий риск ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии и сахарного диабета 2 типа [7,10]. Это связано с вызванной патологической микрофлорой продукцией провоспалительных цитокинов, влияющих на субстраты инсулиновых рецепторов и блокирующих транспорт глюкозы внутрь клетки. Описаны также характерные изменения микробного пейзажа при воспалительных заболеваниях кишечника: болезнь Крона и язвенный колит [13,14]. Предполагается, что компоненты кишечной микробиоты могут модифицировать аспекты иммунитета хозяина, в частности эффекторную дифференцировку Т-клеток, влияющую на восприимчивость к ревматоидному артриту и аутоиммунным заболеваниям вообще [3,4]. Перечисленные патологические состояния, ассоциированные с дисбактериозом, неизбежно приводят к интоксикации организма и некоторые сопровождаются развитием эндогенной интоксикации — каскадного, генерализованного процесса, способного к прогрессированию и обусловленного накоплением в крови токсических субстанций в концентрациях, превышающих функциональные возможности естественных систем детоксикации с последующим нарушением других органов и систем организма [6,15]. Исходя из этого, существование длительного анамнеза хронических поражений желудочно-кишечного тракта может приводить к значительным изменениям в кишечной микрофлоре, усугубляющимся с увеличением возраста пациента [9,17]. Поэтому изучение связей между изменениями в кишечной микробиоте и возрастом пациента при наличии у него хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта является весьма актуальным [8,11].

Ключевые слова: кишечная микробиота, дисбактериоз, нормальная микрофлора, условно патогенная микрофлора, аэробные бактерии, патогенная микрофлора.

Цель исследования

Определить степень выраженности нарушений микробиоты толстого кишечника в зависимости от возраста.

Задачи:

1. Оценить степень отклонений в микробиоте кишечника в разных возрастных группах у пациентов гастроэнтерологического стационара.
2. Разработать критерии, способствующие разделению выявленных отклонений по степени выраженности дисбактериоза.
3. Определить взаимосвязь между возрастом и развитием нарушений микробиоты толстого кишечника.

Материалы: результаты исследования микробного пейзажа толстого кишечника по данным историй болезни пациентов гастроэнтерологического отделения ГКБ № 3 г. Астрахани.

Методы: статистический, ретроспективный — по данным медицинской документации, бактериологический (исследование микробиоценоза толстого кишечника).

Результаты исследований

Изучены истории болезней 188 пациентов, проживающих в течение последних 10 лет (2009–2019 годы) на территории Астраханской области и проходивших лечение по поводу обострения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта в условиях гастроэнтерологического отделения городской больницы. Из них мужчин было 46,7% (88 человек), женщин — 53,3% (100 человек). Средний возраст пациентов — 46,9±14 лет. Все пациенты нами были разделены на 3 группы: 1 группа (60 человек) — от 20 до 40 лет со средним возрастом 30±6 лет, 2 группа (100 человек) — от 41 до 60 лет со средним возрастом 49±6 лет, 3 группа (28 человек) — старше 60 лет со средним возрастом 68±7 лет.

При анализе показателей кишечной микрофлоры у 100% пациентов нами выявлены отклонения: снижение количества лактобактерий — в 53,2% случаев (100 пациентов), снижение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью — 44,7% (88 человек), снижение количества энтерококков и избыточный их рост встречались в 40,4% случаев (76 чело-

век). Избыточный рост условно патогенной микрофлоры был отмечен у 44,7% (84 пациента).

Для удобства исследования мы разделили полученные данные по 3 степеням выраженности дисбактериоза. К 1 степени нарушений микробиоты мы отнесли результаты с выявленным снижением числа нормальных представителей микрофлоры кишечника, повышением числа аэробных бактерий или появлением атипичных форм кишечной палочки, а также комбинации этих отклонений. Таких пациентов выявлено 48,9% (92 пациента). Ко 2-й степени были отнесены результаты со всеми перечисленными выше отклонениями в кишечной микробиоте плюс те, при которых обнаруживался рост условно патогенной флоры (*Citrobacter freundii*, *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*). Такие изменения выявлены нами в 38,3% случаев (72 человека). В группу нарушений 3-й степени выраженности дисбактериоза выделена совокупность изменений в анализе микробиоты кишечника, где помимо ранее указанных отклонений был также отмечен рост спороносных анаэробных палочек (*Клостридии*) и грибов (*Candida albicans*, *Candida Krusei* и дрожжеподобные грибы). Таких пациентов оказалось 12,8% (24 человека).

При изучении состава кишечной микробиоты в 1 возрастной группе выявлено следующее. Снижение нормальных представителей микробиоты кишечника отмечено в 100% случаев: снижение числа кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью выявлено в 66,7% случаев (40 пациентов), снижение числа лактобактерий — в 33,3% случаев (20 человек), снижение энтерококков — в 20% (12 человек). При этом в 53,3% случаев мы увидели избыточный рост энтерококков (32 пациента), у 6,7% (4) пациентов — избыточный рост кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью, у 13,3% (8 человек) — избыточный рост лактозонегативной кишечной палочки. У 53,3% пациентов (32 человека) обнаружено появление условно-патогенной микрофлоры: *Citrobacter freundii* — 20% (12 человек), *Enterobacter* — 20% (12 человек), *Klebsiella pneumoniae* — 26,7% (16 человек). У 13,3% данной группы (8 человек) выявлено появление дрожжеподобных грибов. Таким образом, в первой возрастной группе мы выявили 1 степень выраженности дисбактериоза в 40% случаев (24 пациента), 2 степень — в 46,7% (28 человек), 3 степень — в 13,3% (8 человек).

Во второй возрастной группе (41–60 лет) наибольшее число отклонений проявилось снижением нормальных представителей микрофлоры кишечника — 92% (92 пациента), что проявилось снижением количества лактобактерий и энтерококков в 60% случаев (60 человек), понижением числа кишечной палочки с нормальной

ферментативной активностью в 32% случаев (32 пациента), уменьшением числа бифидобактерий в 24% случаев (24 человека). Повышение числа аэробных бактерий, связанных с избыточным ростом кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью выявлены в 8% (8 пациентов) и энтерококков — в 28% случаев (у 28 пациентов), сочетание этих изменений отмечалось в 32% случаев (у 32 пациентов). Повышение атипичных форм кишечной палочки выявлено в 36% случаев (36 пациентов). Условно патогенная флора обнаружена нами у 36% (36 пациентов) из них: *Citrobacter freundii* — 12% (12 человек), *Enterobacter* — 16% (16 человек), *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus saprophyticus* — по 4% (4 человека). В 12% случаев (12 пациентов) были обнаружены грибки: в 8% (8 пациентов), из них — избыточный рост грибов рода *Candida* — в 4% (4 человека). Таким образом, в данной возрастной группе 1 степень выраженности дисбактериоза была выявлена в 60% случаев (60 пациентов), 2 степень — в 28% (28 человек) и 3 степень — в 12% случаев (12 человек).

Наиболее выраженные изменения в составе микрофлоры нами были выявлены в 3-й возрастной группе. Снижение нормальных представителей микрофлоры кишечника — 85,7% случаев (24 пациента) — были представлены снижением роста лактобактерий — 71,4% (20 человек), сниженным ростом кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью — 57,1% (16 человек), снижением числа бифидобактерий — 28,6% (8 человек), снижением количества энтерококков — 14,3% (4 человека). Избыточный рост аэробных бактерий за счёт энтерококков отмечался в 57,1% (16 человек) случаев. Также было отмечено появление атипичных форм кишечной палочки — в 7,1% (2 человека) случаев. Избыточный рост условно патогенной флоры был выявлен в 57,1% случаев (16 пациентов), среди них: *Citrobacter freundii* и *Enterobacter* по 28,6% (8 человек), *Staphylococcus saprophyticus* — 14,3% (4 человека). Отмечался также рост грибов в 10,7% случаев (3 человека). И только в данной группе было замечено появление клостридий — 28,6% случаев (8 человек). В данной группе пациентов в 28,6% (8 человек) выраженность дисбактериоза соответствовала 1 степени, в 57,1% (16 человек) — 2 степени, в 14,3% (4 человека) — 3 степени.

Выводы

Сопоставление исследований кишечной микробиоты среди представителей разных возрастных групп показало, что наиболее выраженные её отклонения характерны для старшей возрастной группы, наименее выраженные — для пациентов средней возрастной группы. Пациенты 1 возрастной группы по степени выраженности дисбактериоза заняли промежуточную позицию.

Это может быть связано с тем, что при формировании хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта в молодом возрасте начинаются дезадаптивные процессы в кишечной микробиоте, которые могут уменьшаться под воздействием разных факторов, в т.ч. лечения, нор-

мализации иммунного ответа, что мы и увидели в 1 и 2 возрастных группах. Однако при сохранении поражения органов пищеварения на протяжении длительного периода выраженность изменений в кишечной микробиоте максимально усиливается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Backhed F., Manchester J. K., Semenkovich C. F., Gordon J. I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice // *Proc Natl AcadSci US*. 2007, Jan 16; 104 (3): 979–984.
2. Turnbaugh P.J., Ley R. E., Mahowald M. A., Magrini V., Mardis E. R., Gordon J. I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature*. 2006; 444 (7122): 1027–1031.
3. Turnbaugh, P.J.; Hamady, M.; Yatsunenko, T.; Cantarel, B.L.; Duncan, A.; Ley, R.E.; Sogin, M.L.; Jones, W.J.; Roe, B.A.; Affourtit, J.P.; et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009, 457, 480–484.
4. Turnbaugh, P.J.; Backhed, F.; Fulton, L.; Gordon, J. I. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *CellHostMicrobe* 2008, 3, 213–223.
5. Wellen K.E, Hotamisligil G. S. Inflammation, stress and diabetes // *J Clin Invest*. 2005; 115 (5): 1111–1119.
6. Cani P.D., Amar J., Iglesias M. A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes*. 2007 Jul; 56 (7): 1761–1772.
7. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neyrinck A. M., Delzenne N. M., Burcelin R. Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice // *Diabetes*. 2008, Jun; 57 (6): 1470–1481.
8. Creely S.J., McTernan P.G., Kusminski C. M. et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes // *Am J PhysiolEndocrinolMetab*. 2007 Mar; 292 (3): 740–747.
9. Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P.J., Lozupone C. A., Knight R. D., Gordon J. I. Obesity alters gut microbial ecology // *Proc Natl AcadSci USA*. 2005, Aug 2; 102 (31): 11070–11075.
10. Ley R.E, Turnbaugh P. J., Klein S., Gordon J. I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // *Nature*. 2006; 444 (7122): 1022–1023.
11. Samuel B.S., Gordon J. I. A humanized gnotobiotic mouse model of hostarchaeal-bacterial mutualism // *Proc Natl AcadSci USA*. 2006, Jun 27; 103 (26): 10011–10016.
12. Ridaura, V.K.; Faith, J.J.; Rey, F.E.; Cheng, J.; Duncan, A.E.; Kau, A.L.; Griffin, N.W.; Lombard, V.; Henrissat, B.; Bain, J.R.; et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013, 341, 1241–1244.
13. De Caro, G.; Gaiani, F.; Duranti, S.; Fugazza, A.; Madia, C.; Milani, C.; Mancabelli, L.; Turrone, F.; de' Angelis, G.L.; Carra, M.C.; et al. Inflammatory Bowel Disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2016, 111, S260–S336.
14. Sitkin, S.; Pokrotnieks, J. Clinical Potential of Anti-inflammatory Effects of Faecalibacteriumprausnitzii and Butyrate in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. BowelDis*. 2018, inpress.
15. James, S.L.; Christophersen, C.T.; Bird, A.R.; Conlon, M.A.; Rosella, O.; Gibson, P.R.; Muir, J. G. Abnormal fibre usage in UC in remission. *Gut* 2015, 64, 562–570.
16. Rossen, N.G.; Fuentes, S.; van der Spek, M.J.; Tijssen, J.G.; Hartman, J.H.; Duflo, A.; Lowenberg, M.; van den Brink, G.R.; Mathus-Vliegen, E.M.; de Vos, W.M.; et al. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015, 149, 110–118.
17. Lee, T.; Clavel, T.; Smirnov, K.; Schmidt, A.; Lagkouvardos, I.; Walker, A.; Lucio, M.; Michalke, B.; Schmitt-Kopplin, P.; Fedorak, R.; et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut* 2017, 66, 863–871.

© Эсаулова Татьяна Алексеевна (esaulovat@mail.ru), Кочина Ирина Игоревна (freilain.kochina@yandex.ru),

Базаева Ольга Викторовна (olga.karapetyan.89@mail.ru), Зязина Елена Николаевна (enzyazina@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»