

## ХАРАКТЕР ДИСБИОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ

**А.Б. Аширова,**

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия»

*Аширова Альбина Бариевна – e mail: drsamertaha@yahoo.com*

Целью исследования явилось оценить характер дисбиотических изменений кишечника у больных рожей. Установлено, что у больных первичной и рецидивирующей рожей имеются нарушения микробиоценоза кишечника, характеризующиеся снижением количества бифидо- и лактофлоры и присутствием патогенных микроорганизмов. Это подтверждается данными микробиологического исследования содержимого толстой кишки и изучения спектра летучих жирных кислот сыворотки крови.

**Ключевые слова:** микробиоценоз, рожа.

The aim of the study was to evaluate the changes of intestinal dysbiosis in patients with erysipelas. Established that in patients with primary and recurrent erysipelas there are changes in intestinal microbiocenosis which characterized by reduced number of bifidobacteria and lactoflora and presence of pathogenic microorganisms. This was confirmed by microbiological examination of stool and fatty acids levels in blood serum.

**Key words:** microbiocenosis, erysipelas.

### Введение

Дисбактериоз кишечника – это 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 [1]. В англоязычной литературе принято другое название – «антибиотик-ассоциированная диарея», которая наиболее часто развивается при приеме ампициллина, амоксициллина с клавулановой кислотой, цефиксима, а также других антибиотиков [2, 3.].

В последние годы для оценки состояния кишечного микробиоценоза проводят исследование метаболической активности микрофлоры [4]. Примером этому может служить метод газожидкостной хроматографии (ГЖХ), основанный на исследовании спектров и уровней летучих жирных кислот (ЛЖК). Он позволяет определить интегральную метаболическую активность микрофлоры кишечника, структурный и метаболический дисбаланс анаэробных популяций микрофлоры, а также суммарное количество бактериальных метаболитов, выполняющих как физиологическую, так и патофизиологическую функцию, что имеет и диагностическое, и прогностическое значение [5, 6, 7].

Взаимоотношения между микроорганизмами, обитающими в толстой кишке, и макроорганизмом чутко реагируют на патологические процессы, происходящие в организме и стрессовые факторы окружающей среды [8]. Установлена взаимосвязь состояния кишечного микробиоценоза с возникновением онкопатологии [9], аллергозов [10] и аутоиммунных заболеваний [11]. Определенный интерес представляет изучение дисбиотических изменений толстой кишки при инфекционных заболеваниях, в частности роже.

По современным представлениям, рожа расценивается как болезнь, вызываемая  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А и характеризующаяся очаговым серозным или серозно-геморрагическим воспалением кожи и сопровождающаяся лихорадкой и общетоксическими проявлениями [12].

Известно, что в патогенезе рожи важную роль играют различные нарушения микробиоценоза кожи [13] и кишечника [14].

Доказано, что у пациентов, страдающих рожей, на коже пораженной конечности развиваются дисбиотические изменения, характеризующиеся повышением удельного веса стафилококков, уменьшением количества кислотопродуцирующих коринебактерий и наличием L-форм гемолитического стрептококка [15].

Установлено, что у 55,6% больных рожей в копрофиль-тратах определяются антигены токсинов А и В Clostridium difficile. Помимо этого у этих пациентов чаще выявлялись О-антигены нескольких возбудителей острых кишечных инфекций, что свидетельствует о развитии выраженного дисбиоза кишечника [14].

**Целью исследования** явилось оценить характер дисбиотических изменений кишечника у больных рожей.

### Задачи:

**1.** Определить состояние микробиоценоза слизистой оболочки толстой кишки у больных первичной и рецидивирующей рожей.

**2.** Оценить спектр летучих жирных кислот у пациентов с первичной и рецидивирующей рожей.

### Материалы и методы

В исследование были включены 43 больных первичной рожей (ПР) и 96 пациентов, страдающих рецидивирующей рожей (РР). Группу контроля составили 30 здоровых лиц, которым в течение 12 месяцев, предшествующих исследованию, не проводились оперативные вмешательства, антибиотико- и химиотерапия, не подвергавшиеся действию радиоактивного излучения, не имеющих верифицированных заболеваний желудочно-кишечного тракта, онкологических и инфекционно-аллергических заболеваний, урогенитальных инфекций.

Определение микробного пейзажа слизистых оболочек толстой кишки проводили общепринятыми методами бактериологического исследования.

Согласно Отраслевому стандарту (2003), для оценки количественного состава микрофлоры толстого кишечника

использовались следующие нормативы: бифидобактерии –  $10^9$ – $10^{10}$ , лактобактерии –  $10^6$ – $10^7$ , энтерококки –  $10^5$ – $10^7$ , клостридии – менее  $10^5$ , E. coli типичные –  $10^7$ – $10^8$ , E. coli гемолитические – менее  $10^4$ , грибы рода Candida – менее  $10^4$  [1].

Для определения степени дисбиоза кишечника была использована классификация, приведенная в отраслевом стандарте ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. «Дисбактериоз кишечника» (2003).

I степень тяжести – снижение содержания бифидобактерий до  $10^8$ – $10^7$  КОЕ/г, лактобактерий до  $10^6$ – $10^5$  КОЕ/г, типичных эшерихий до  $10^6$ – $10^5$  КОЕ/г, возможно повышение содержания типичных эшерихий до  $10^9$ – $10^{10}$  КОЕ/г.

II степень тяжести – снижение содержания бифидобактерий до  $10^7$  и ниже КОЕ/г, лактобактерий до  $10^5$  и ниже КОЕ/г, повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно патогенных бактерий до концентрации  $10^5$ – $10^7$  КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно патогенных микроорганизмов в концентрации  $10^4$ – $10^5$  КОЕ/г.

III степень тяжести – обнаружение ассоциаций условно патогенных микроорганизмов в концентрации  $10^6$ – $10^7$  КОЕ/г и выше.

Микробиологические изменения содержимого толстой кишки также определялись на основании изменения удельного веса летучих жирных кислот в периферической крови, образующихся в результате бактериального метаболизма неабсорбируемых сахаров и пищевых волокон, методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ). Определялись уксусная, пропионовая, масляная и изомасляная кислоты. В качестве нормативных значений концентрации ЛЖК использовали данные, полученные при изучении уровня ЛЖК в периферической крови у больных анаэробной неклостридиальной инфекцией [16].

Статистическая обработка полученных данных проводилась в пакете прикладных программ «Microsoft Excel 7.0». В случае нормального распределения признака в выборке результаты представлялись в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Визуализация распределения параметров в группах проводилась с использованием соответствующих частотных гистограмм. Оценка различий, полученных в сравниваемых группах, оценивалась по критерию Стьюдента. Для всех видов анализа статистически достоверным считали значения при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Нормальный состав микробиоценоза толстой кишки у пациентов с ПР регистрировался в 2 раза реже, чем у лиц группы контроля (37,2% и 70,0% соответственно). Среди больных ПР он встречался крайне редко (2,1%).

У большинства пациентов (60,7%) выявлены нарушения микробиоценоза кишечника различной степени выраженности. В микробиологическом анализе из толстого кишечника у больных были выделены протей, клебсиелла, Staphylococcus aureus, грибы рода Candida.

В микробиологическом анализе кала у каждого пятого (20,9%) обследованного с ПР и у половины (47,9%) пациентов с РР количество бифидобактерий было снижено до  $10^8$  КОЕ/г, лактобактерий до  $10^6$  КОЕ/г, типичных эшерихий до  $10^6$  КОЕ/г, т. е. формировался дисбиоз кишечника I степени (таблица 1). Среди лиц группы контроля данные изменения были зафиксированы у 26,7% обследованных.

Каждый пятый больной ПР (18,6%) и треть пациентов

(33,3%) с РР имели изменения, характеризующие дисбиоз кишечника II степени: обнаружены ассоциации гемолитических стрептококков, клебсиеллы, протей, а также S. aureus в концентрации  $10^4$ – $10^5$  КОЕ/г. Причем отмечено, что Staphylococcus aureus чаще выделялся у больных с РР (25,9%) и реже (3%) – у больных с ПР. В группе контроля дисбиоз кишечника II степени встречался редко (3,3%).

У четверти больных с ПР (23,3%) и у 16,7% пациентов с РР формировались микробные сообщества, характерные для дисбиоза кишечника III степени: определялись ассоциации гемолитических стрептококков, S. aureus, грибов рода Candida с клебсиеллой, протеем, в концентрации  $10^6$  КОЕ/г, на фоне снижения содержания бифидобактерий до  $10^7$  КОЕ/г, лактобактерий до  $10^5$  КОЕ/г. В группе контроля дисбиоз III степени не регистрировался.

**ТАБЛИЦА 1.**

**Характер дисбиотических изменений толстого кишечника в остром периоде заболевания у больных первичной и рецидивирующей рожей**

**ТАБЛИЦА 2.**

| Группы больных        | № | Характер дисбиотических изменений            |                          |                                             |                                           |
|-----------------------|---|----------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                       |   | Нормальный состав микрофлоры (%)             | Дисбиоз I степени (%)    | Дисбиоз II степени (%)                      | Дисбиоз III степени (%)                   |
| Группа контроля, n=30 | 1 | 70<br>$p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,05$   | 26,7                     | 3,3<br>$p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,05$ | 0<br>$p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,05$ |
| Больные ПР, n=43      | 2 | 37,2<br>$p_{2-1} < 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$ | 20,9<br>$p_{2-3} < 0,05$ | 18,6<br>$p_{2-1} < 0,05$                    | 23,3<br>$p_{2-1} < 0,05$                  |
| Больные РР, n=96      | 3 | 2,1<br>$p_{3-1} < 0,05$<br>$p_{3-2} < 0,05$  | 47,9<br>$p_{3-2} < 0,05$ | 33,3<br>$p_{3-1} < 0,05$                    | 16,7<br>$p_{3-1} < 0,05$                  |

**Концентрация летучих жирных кислот в периферической крови у больных первичной и рецидивирующей рожей в остром периоде заболевания**

| Вид летучих жирных кислот | Показатели концентрации летучих жирных кислот у больных рожей (ммоль/л) |                                                               | Нормативные показатели (ммоль/л)                           |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                           | ПР (n=43)                                                               | РР (n=96)                                                     |                                                            |
|                           | 1                                                                       | 2                                                             | 3                                                          |
| Уксусная                  | $0,0006 \pm 0,000012$<br>$p_{1-3} < 0,05$                               | $0,0005 \pm 0,000063$<br>$p_{2-3} < 0,05$                     | $0,001 \pm 0,0002$<br>$p_{3-1} < 0,05$<br>$p_{3-2} < 0,05$ |
| Пропионовая               | $0,0079 \pm 0,00007536$<br>$p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,05$         | $0,0263 \pm 0,000292$<br>$p_{2-1} < 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$ | $0,001 \pm 0,0002$<br>$p_{3-1} < 0,05$<br>$p_{3-2} < 0,05$ |
| Масляная                  | $0,0006 \pm 0,000058$<br>$p_{1-3} < 0,05$                               | $0,0005 \pm 0,00003$<br>$p_{2-3} < 0,05$                      | $0,001 \pm 0,0002$<br>$p_{3-1} < 0,05$<br>$p_{3-2} < 0,05$ |
| Изомасляная               | $0,008 \pm 0,0001$                                                      | $0,0079 \pm 0,00056$                                          | $0,008 \pm 0,0006$                                         |

Таким образом, нормальный микробиоценоз кишечника среди больных с ПР регистрировался в 18 раз чаще, чем в группе пациентов с РР. Дисбиотические процессы в толстом кишечнике, ограниченные уменьшением количества облигатной флоры, среди больных ПР встречались в 2,3 раза реже, чем у пациентов с РР. Отмечено, что S. aureus часто выделяли больные рожей с дисбиозом кишечника II степени, а также все пациенты, которым верифицирован дисбиоз кишечника III степени.

Для оценки состояния микробиоценоза толстого и тонкого кишечника используется метод ГЖХ, основанный на исследовании спектров и уровней летучих жирных кислот.

В ходе проведенного исследования установлено, что концентрация уксусной и масляной кислот в крови у больных первичной и рецидивирующей розей в остром периоде инфекции была ниже нормы, что говорит об уменьшении количества облигатной флоры, в том числе молочнокислой – бифидо- и лактобактерий. Отмечено повышение содержания пропионовой кислоты, более выраженное у больных с рецидивирующим характером заболевания ( $0,0263 \pm 0,000292$  ммоль/л), что связано с преобладанием анаэробной флоры (бактероиды, пропионобактерии), продуцирующей пропионовую кислоту (таблица 2).

Данные микробиологического анализа содержимого толстой кишки и определения удельного веса летучих жирных кислот периферической крови методом ГЖХ свидетельствуют о том, что у пациентов, страдающих розей, развиваются нарушения состава микрофлоры кишечника, представленные количественно-качественными изменениями: снижением количества бифидо- и лактофлоры и присутствием патогенных микроорганизмов. В наибольшей степени данные нарушения характерны для больных с рецидивирующим течением заболевания.

## Выводы

Таким образом, нарушения состава микробиоценоза кишечника более характерны для лиц с РР, у этих пациентов чаще происходит развитие дисбиоза кишечника III степени со значительным снижением количества облигатной флоры и заселением кишечника ассоциациями гемолитических стрептококков, *S. aureus*, грибов рода *Candida* с условно-патогенными энтеробактериями в концентрации  $10^6$  КОЕ/г. Нами определено, что у больных первичной и рецидивирующей розей имеют место изменения спектра ЛЖК, что свидетельствует о формировании у данных пациентов выраженных нарушений состава микробиоценоза толстой кишки.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. «Дисбактериоз кишечника». Приказ МЗ РФ от 9 июня 2003 г. № 231. 176 с.
2. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *N.Engl.J.Med.* 2002. V. 346 (5). P. 334-339.

3. Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2001. V. 47. P. 43-50.

4. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1: Микрофлора человека и животных и ее функции. М.: ГРАНТЪ, 1998. 288 с.

5. Ардатская М.Д., Прихно Н.И. Методика газожидкостного хроматографического анализа определения летучих жирных кислот (C2–C6) в различных биологических субстратах. Материалы конференции молодых ученых и специалистов Медицинского центра Управления делами Президента РФ, посвященная 30-летию Учебно-научного центра. М. 1998. С. 28-29.

6. Пат. 2145511 РФ B01D15/08. Способ разделения смеси жирных кислот фракции C2-C7 методом газожидкостной хроматографии. /Иконников Н.С., Ардатская М.Д., Дубинин А.В. и др. № 99106669/12; заявл. 09.04.1999; опубл. 20.02.2000.

7. Белобородова Н.В., Белобородов С.М. Метаболиты анаэробных бактерий (летучие жирные кислоты) и реактивность макроорганизма. Антибиотики и химиотерапия. 2000. № 2. С. 28-35.

8. Ley R.E., Lozupone C., Hamady M., Knight R., Gordon J.I. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nature Rev Microbiol.* 2008. № 6. P. 776-788.

9. Huycke M.M., Gaskins H.R. Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models. *Exp. Biol. Med.* 2004. V. 229. P. 586-597.

10. Isolauri E., Kalliomaki M., Laitinen K., Salminen S. Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: a novel target in allergic disease. *Curr Pharm Des.* 2008. № 14. P. 1368-1375.

11. Amy D. Proal, Paul J. Albert, Trevor G. Marshall A.B. Autoimmune disease in the era of the metagenome. *Autoimmunity Reviews.* 2009.

12. Руководство по инфекционным болезням. Под ред. Ю. В. Лобзина, С. С. Козлова, А. Н. Ускова. СПб.: Фолиант, 2000. 936 с.

13. Амбалов Ю.М., Васильева Л.И., Брагина И.Н. Характеристика ассоциаций резидентных симбионтов кожи при первичной розе голеней до и после антибактериальной терапии. Успехи современного естествознания. 2005. № 10. С. 31.

14. Юдина Ю.В., Белая О.Ф., Паевская О.А. и др. Значение выявления маркеров токсонов А и В *S. difficile* у больных розей. Материалы международного Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням. Под ред. проф. В.М. Семенова. Витебск. 2008. С. 253.

15. Пшеничная Н.Ю. Роль неспецифических и специфических факторов резистентности кожи в патогенезе розоватого воспаления и коррекция их нарушений: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук. Москва. 1996. 24 с.

16. Истратов В.Г., Миронов А.Ю., Руднева В.Г. и др. Изучение патогенетических механизмов интоксикации у больных анаэробной неклостридиальной инфекцией. Вестник Российской Академии медицинских наук. 1996. № 2. С.41-43.