

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ И ЕГО РОЛЬ В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ

Галина Сергеевна СОЛДАТОВА^{1,2}, Наталия Витальевна ЕФРЕМОВА³, Татьяна Владимировна НОВИКОВА², Татьяна Августовна АГЕЕВА⁴, Сергей Петрович ВИНОГРАДОВ⁵

¹Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

²Центральная клиническая больница СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 25

³Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

⁴Новосибирский государственный медицинский университет
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

⁵Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Лаврентьева, 6

Важнейшую роль в жизнедеятельности организма человека играет нормальный микробиоценоз, в частности, микрофлора кишечника, а нарушение качественного и количественного соотношения микроорганизмов в сторону увеличения потенциально патогенной и уменьшения нормальной микрофлоры определяется как дисбиоз. С целью изучения микробиоценоза толстой кишки, роли гистамина и серотонина, их влияния на состояние слизистой оболочки толстой кишки исследована микрофлора кишечника у 37 больных лимфомами до начала цитостатической терапии и 113 пациентов – в период клинико-гематологической ремиссии. Средний возраст обследованных – $36,9 \pm 14,6$ лет. В качестве сравнения изучена микрофлора кишечника у 237 гастроэнтерологических больных без гематологической патологии. Обнаружено, что у больных лимфомами до начала цитостатической терапии имеется неблагоприятный бактериологический фон. Цитостатическая терапия, нередко в сочетании с антибактериальной, усугубляет состояние микрофлоры кишечника, главным образом за счет увеличения тяжелых форм дисбактериоза – увеличивается содержание потенциально-патогенной микрофлоры, в первую очередь грибов рода *Candida* и семейства кишечных. Нарушается содержание гистамина и серотонина, приводящее к гипоксии, ишемии тканей. Все это усиливает дистрофические, атрофические процессы в слизистых оболочках гастроинтестинального тракта.

Ключевые слова: лимфомы, микробиоценоз толстой кишки, гомеостаз.

Важнейшую роль в жизнедеятельности организма человека играет нормальный микробиоценоз, в частности, микрофлора кишечника, а нарушение качественного и количественного соотношения микроорганизмов в сторону увеличения содержания потенциально патогенной и уменьшения нормальной микрофлоры определяется как дисбиоз [1].

Дисбиоз кишечника – всегда вторичное состояние, приводящее к изменению внутренней среды, повреждению кишечной стенки со структурными морфологическими и функциональными изменениями, что проявляется нарушением процессов пищеварения, всасывания, моторно-эвакуаторными нарушениями. Через дисбактериоз замыкается патологический порочный круг, который необходимо разорвать, чтобы предупредить прогрессирование

поражения кишечника, а также успешно лечить основное заболевание.

Дисбактериоз кишечника различной степени выраженности выявляется у 90% населения России по данным РАМН [2]. Он возникает в силу разнообразных причин: характера питания, возраста, состояния окружающей среды, у больных, длительно получающих антибактериальную терапию, от воздействия лучевой и цитостатической терапии, при гастроэнтерологической патологии и многих других заболеваниях. Происходит гибель нормальной кишечной микрофлоры, расширяется спектр потенциально-патогенных микроорганизмов, изменяется видовой и количественный состав [3]. Все это усиливает повреждение гастроинтестинального тракта и печени, определяет степень соматической

Солдатова Г.С. – д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней, e-mail: sgs@nm.ru

Ефремова Н.В. – аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: natefremova@gmail.com

Новикова Т.В. – врач высшей категории, e-mail: t-v-n@mail.ru

Агеева Т.А. – проф. кафедры патоморфологии

Виноградов С.П. – программист, e-mail: vsp@omzg.sccc.ru

декомпенсации и требует своевременной диагностики, диктует необходимость проведения комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление нормального микробиоценоза кишечника [4]. При дисбактериозе накапливаются различные экзо- и эндотоксины и другие метаболиты, что усугубляет состояние больного.

В последние годы в литературе отмечен повышенный интерес к изучению биогенных аминов — гистамина и серотонина, их участие в нейроэндокринной регуляции и формировании разнообразных патологических процессов и гомеостаза [5, 6]. Кроме того, выявлено, что под влиянием опухолевого процесса и цитостатической терапии развиваются клеточно-мембранные и метаболические изменения в тканях, которые сопровождаются изменениями уровня гистамина и серотонина [7].

Цель работы: изучить микробиоценоз толстой кишки, роль гистамина и серотонина, их влияние на состояние слизистой оболочки толстой кишки у больных лимфомами до начала цитостатической терапии и в период клинико-гематологической ремиссии.

Материал и методы

Изучена микрофлора кишечника у 37 больных лимфомами до цитостатической терапии, у 113 — в период клинико-гематологической ремиссии (КГР). Больных лимфогранулематозом было 73 человека, неходжкинскими лимфомами — 40, средний возраст обследованных — $36,9 \pm 14,6$ лет. Противоопухолевая терапия проводилась по стандартным протоколам, среднее число курсов в целом по группе составило $9,4 \pm 0,7$. Больные лимфогранулематозом и часть пациентов с неходжкинскими лимфомами получили телегамматерапию. Средняя очаговая доза на область ниже диафрагмы составила $29,6 \pm 1,5$ Гр. До противоопухолевой терапии обследовано 15 больных с лимфогранулематозом, 22 пациента с неходжкинскими лимфомами, средний возраст — $37,5 \pm 14,2$ года. В качестве сравнения изучена микрофлора кишечника у 237 гастроэнтерологических больных без гематологической патологии.

Изучался видовой и количественный состав микрофлоры толстой кишки в соответствии с общепринятой бактериологической методикой, разработанной Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Вильшанской [8]. Дополнительно проводились посевы на среду Калины для учета энтерококков, на среду Вильсона — Блера — для выявления клостридий и на среду Бликфельда — для обнаружения лактобактерий. Полученные данные сопоставляли с показателями состава микрофлоры в 1 грамме фекалий здоровых людей.

Для оценки дисбактериоза кишечника нами использована классификация, предложенная С.Д. Митрохиным [9].

I степень тяжести — увеличено или уменьшено общее количество кишечных палочек. Дисбакте-

риоз латентный, кишечные дисфункции не регистрируются.

II степень тяжести — незначительно снижено количество бифидо- и лактобактерий. Наблюдаются количественные и качественные (появление форм с атипичными биологическими свойствами) изменения кишечных палочек. Дисбактериоз местный, субкомпенсированный, кишечные дисфункции не наблюдаются.

III степень тяжести — снижено количество бифидобактерий (10^6) и лактобацилл, изменение типичных свойств кишечных палочек, значительное преобладание гемолитических, лактозонегативных форм. Увеличение количества условно патогенных бактерий с патогенными свойствами. Дисбактериоз местный, декомпенсированный, наблюдаются кишечные дисфункции.

IV степень тяжести — резкое снижение числа или отсутствие бифидобактерий и лактобацилл, резкое уменьшение содержания или отсутствие кишечных палочек с типичными свойствами, значительное возрастание количества как облигатных, так и факультативных видов (в норме не встречающихся) кишечных бактерий и дрожжеподобных грибов с патогенными свойствами. Выявляются патогенные бактерии (сальмонеллы, шигеллы, иерсинии). Дисбактериоз распространенный (с бактериемией), декомпенсированный (с угрозой генерализации инфекции), наблюдаются выраженные кишечные дисфункции.

Определялось содержание гистамина и серотонина крови флуориметрическим методом [10]. За нормальные показатели принималось содержание гистамина крови в пределах $0,16-0,24$ мкг/мл, серотонина — $0,14-0,28$ мкг/мл [11].

Обработка данных проводилась с использованием статистического пакета SPSS 10.0. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (t). В тех случаях, когда функции распределения изучаемых переменных отличались от нормального, были использованы непараметрические критерии — U -критерий Манна — Уитни для несвязанных выборок и критерий Вилкоксона для парных выборок, χ^2 Пирсона, точный тест Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$, при $0,05 < p < 0,1$ отмечали тенденцию к существованию различий в выборках по анализируемому признаку.

Исследование проведено с информированного согласия пациентов и утверждено этическим комитетом Центральной клинической больницы СО РАН.

Результаты и обсуждение

Нормального состояния кишечной микрофлоры не выявлено ни у одного больного. У всех пациентов до цитостатической терапии были отклонения в аэробной части, у 28 (75,7 %) — в анаэробной части, одновременно в анаэробной и аэробной части изменения выявлены у такого же числа больных. По совокупности выявленных микробиологи-

ческих изменений I степень тяжести отклонений в микрофлоре определялась у 20 (54,1 %), II – у 16 (43,2 %), III степень нарушений зарегистрирована только у одного (2,7 %) больного (табл. 1).

Нами изучен видовой состав кишечной микрофлоры (табл. 2). Анаэробная микрофлора у этих больных представлена бифидумбактериями в количестве $0,6 \pm 0,2$ млрд/г, лактобактериями ($9,6 \pm 0,4$ млн/г), нормальное содержание бифидумбактерий было у 7 (18,9 %) человек, в основном содержание этих микроорганизмов было на нижней границе нормы – у 27 (72,9 %), снижено – у 2 (5,4 %), у 1 (5,0 %) больного бифидумбактерии отсутствовали. Лактобактерий меньше нормы было только у одного больного (5,0 %). Среди аэробной флоры преобладала полноценная кишечная палочка, количественное содержание которой составляло $126,6 \pm 41,5$ млн/г, ее отсутствие констатировано у 5 (13,5 %) больных. Наряду с полноценной кишечной палочкой у 2 (5,4 %) больных была выделена кишечная палочка со сниженными ферментативными свойствами, у 27 (72,9 %) больных отмечалось повышенное содержание энтерококков в количестве $62,4 \pm 19,8$ млн/г, только у одного больного выделена потенциально патогенная бактерия семейства кишечных – *Klebsiella oxytoca*.

У больных до цитостатической терапии изменения в микрофлоре, по сравнению с анализами у больных гастроэнтерологического профиля, были более выраженными. Отклонения в анаэробной

микрофлоре выявлены у 75,7 % пациентов до цитостатической терапии и у 49,4 % человек группы сравнения ($p = 0,02$). Изменения одновременно в аэробной и анаэробной части микрофлоры обнаружены у 75,7 % больных гемобластозами и лишь у 41,4 % человек группы сравнения ($p < 0,001$). Снижалось количество бифидумбактерий и полноценной кишечной палочки в качественном и количественном выражении – соответственно до $0,6 \pm 0,2$ млрд/г (в группе сравнения – $1,2 \pm 0,2$ млрд/г, $p = 0,017$) и до $126,6 \pm 41,5$ млрд/г (в группе сравнения – $219,0 \pm 10,1$ млн/г, $p = 0,000$). Не было достоверных различий в содержании других групп микроорганизмов в кишечном содержимом между больными до цитостатической терапии и пациентами группы сравнения.

В период КГР достоверно усиливалась тяжесть нарушений за счет более тяжелой III степени дисбактериоза (25,6 % относительно острой фазы заболевания) и частоты встречаемости потенциально-патогенной микрофлоры до 28,3 %, грибов рода *Candida* (9,7 %). Уменьшилось содержание бифидумбактерий, лактобактерий в период КГР по сравнению с данными до цитостатической терапии ($p = 0,04$). Условно патогенная микрофлора семейства кишечных представлена токсинпродуцирующими штаммами, способными приводить к выраженным воспалительным реакциям и сепсису [12]. Содержание кишечной палочки со сниженными ферментативными свойствами составило 17,7 %,

Таблица 1

Тяжесть дисбактериоза и видовой состав кишечной микрофлоры у больных лимфомами

Тяжесть дисбактериоза, видовой состав кишечной микрофлоры	Группа сравнения (n = 237)		До цитостатической терапии (n = 37)		Период КГР (n = 113)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1		2		3				
	Абсолютное значение	%	Абсолютное значение	%	Абсолютное значение	%			
Норма (отсутствие дисбактериоза)	1	0,4					> 0,1	0,0001	0,03
Дисбактериоз I степени тяжести	137	57,8	20	54,1	28	24,8			
Дисбактериоз II степени тяжести	87	36,7	16	43,2	56	49,6			
Дисбактериоз III степени тяжести	12	5,1	1	2,7	29	25,6			
Отклонения в аэробной части	213	89,9	37	100	112	99,1	0,1	0,002	> 0,1
Отклонения в анаэробной части	117	49,4	28	75,7	91	80,5	0,02	0,000	> 0,1
Отклонения одновременно в аэробной и анаэробной частях	98	41,4	28	75,7	90	79,6	0,0001	0,000	> 0,1

Таблица 2

Видовой состав микрофлоры толстой кишки у исследуемых групп больных

Вид бактерий	Содержание бактерий	Группа сравнения (n = 237)		До цитостатической терапии (n = 37)		Период КГР (n = 113)			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
		1		2		3					
		Абсолютное значение	%	Абсолютное значение	%	Абсолютное значение	%	%			
Бифидумбактерии	норма	131	55,3	7	18,9	34	30,1	< 0,000	< 0,000	0,04	
	нижняя граница	64	27,0	27	72,9	43	38,1				
	снижено	35	14,8	2	5,4	28	24,8				
Лактобактерии	отсутствуют	7	3,0	1	5,0	8	7,1	> 0,1	0,01	> 0,1	
	норма	212	89,5	36	95,0	88	77,9				
	повышено	14	5,9	1	5,0	2	1,8				
Клостридии	снижено	11	4,6			15	13,3	> 0,1	0,05	> 0,1	
	отсутствуют	2	0,08			8	7,1				
	норма	174	73,4	7	19,0	46	40,7				
Кишечная палочка	нижняя граница	45	19,0	25	67,5	45	39,8	< 0,000	0,000	0,025	
	отсутствуют	12	5,1	5	13,5	11	9,7				
	повышено	6	2,5			11	9,7				
Кишечная палочка со сниженными ферментативными свойствами		27	11,4	2	5,4	20	17,7	> 0,1	0,1	> 0,1	
		8	3,4			2	1,8				
Гемолизирующая кишечная палочка		1	0,4			1	0,9	> 0,1	> 0,1	> 0,1	
		49	20,7	2	5,4	20	17,7				
Лактозонегативная кишечная палочка	норма	38	16,0	8	21,6	11	9,7	0,16	0,17	0,1	
	снижено	150	63,3	27	72,9	82	72,6				
Потенциально патогенная микрофлора	повышено	25	10,5	1	5,0	32	28,3	> 0,1	< 0,000	0,015	
		20	8,4	1	5,0	26	23,0				
Потенциально патогенные бактерии семейства кишечных		10	4,2			11	9,7	> 0,1	0,04	0,03	
	Грибы рода <i>Candida</i>	7	3,0			5	4,4				
Золотистый стафилококк						1	0,9	> 0,1	> 0,1	0,15	
	Синетнойная палочка										

повышенное содержание энтерококков – у 72,6 %. По мнению А.А. Воробьева и соавт., А.А. Акопяна [2, 7], при нарушениях в иммунном статусе системы антиинфекционной резистентности энтерококки являются не только признанными возбудителями инфекции в толстой кишке, но и причиной воспалительных процессов другой локализации. Таким образом, у большинства больных лимфомами еще до начала цитостатической терапии имелся неблагоприятный бактериологический фон.

С увеличением сроков после цитостатической терапии обнаруживается тенденция к ухудшению качественных показателей микробиоценоза (табл. 3). При изучении зависимости степени тяжести дисбактериоза от времени, прошедшего после цитостатической терапии, через год и более после ее завершения отмечено достоверное нарастание отклонений в анаэробной микрофлоре ($p = 0,02$) и одновременно в аэробной и анаэробной ее частях ($p = 0,009$). Если через 3 месяца после цитостатической терапии отклонения в анаэробной части микрофлоры были у 24 (64,9 %) больных, то через полгода они определялись у 16 (84,2 %) человек, через год и более – у 53 (86,9 %). А в аэробной и анаэробной части микрофлоры одновременно отклонения через 3 месяца после цитостатической терапии были у 21 (56,8 %) больного, через полгода – у 84,2 %, через год и более – у 86,9 %. Статистически достоверных изменений содержания бифидофлоры не происходило.

Таким образом, с увеличением сроков после цитостатической терапии не отмечено улучшения

в микрофлоре кишечника, что может неблагоприятно сказываться на состоянии гастроинтестинального тракта и всего макроорганизма в целом в период ремиссии гематологического заболевания.

Проведена оценка вклада степени тяжести микробиологических нарушений в развитие повреждения слизистой оболочки толстой кишки. Сопоставлены результаты бактериологических и гистологических исследований у 88 больных. Нормальное состояние слизистой оболочки отмечено у 11 человек, хроническое воспаление – у 77, среди них активное воспаление – у 16, атрофия – у 43, склероз стромы – у 52 больных. Показано, что наиболее выраженные изменения слизистой оболочки толстой кишки сочетались с тяжелым дисбактериозом, наименьшие – с легкими отклонениями в микрофлоре. В частности, легкая форма дисбактериоза сочеталась с минимальным хроническим воспалением у 22 (28,2 %) больных этой группы, с атрофическими изменениями – у 10 (23,3 %) человек и со склеротическими изменениями – у 11 (21,2 %) пациентов. Более выраженные отклонения в микрофлоре кишечника, соответствующие II и III степени тяжести дисбактериоза, чаще сочетались с хроническим воспалением – у 55 (71,4 %) человек – и с более выраженными атрофическими изменениями, которые определены у 33 (76,7 %) больных. Та же закономерность отмечена в случае развития склеротических изменений в слизистой оболочке толстой кишки – у 41 (78,8 %) больного ($p = 0,04$). Вероятнее всего, с развитием склероза слизистой

Таблица 3

Состояние микрофлоры толстой кишки в зависимости от времени, прошедшего после последнего курса цитостатической терапии

Тяжесть дисбактериоза и видовой состав кишечной микрофлоры	Время после цитостатической терапии						P ₁₋₂	P ₁₋₃
	до 3 мес.		4–12мес.		> 12мес.			
	1		2		3			
	Абсолютное значение	%	Абсолютное значение	%	Абсолютное значение	%		
Дисбактериоз I степени тяжести	7	21,2	6	31,6	15	24,6	0,02	> 0,1
Дисбактериоз II степени тяжести	20	60,6	6	31,6	30	49,2		
Дисбактериоз III степени тяжести	6	18,2	7	36,8	16	26,2		
Отклонения в аэробной части	32	97	19	100	61	100	> 0,1	0,17
Отклонения в анаэробной части	22	66,7	16	84,2	53	86,9	0,17	0,02
Отклонения одновременно в аэробной и анаэробной частях	21	63,6	16	84,2	53	86,9	0,11	0,009

оболочки формируются неблагоприятные условия для жизнедеятельности микроорганизмов в толстой кишке. Не выявлена четкая связь активности воспалительного процесса со степенью тяжести дисбактериоза.

Также нами изучена роль гистамина и серотонина у больных лимфомами в генезе повреждения органов пищеварения. Поскольку в литературе не изучался уровень гистамина и серотонина у больных гемобластозами в период ремиссии, а нами выявлены значительные повреждения клеток и мембран клеток в желудке, кишечнике, угнетение пластических функций, встала задача – изучить через соотношение биологически активных веществ гистамина и серотонина состояние трофотрофных механизмов вегетативной нервной системы, их возможность влиять на восстановление клетками и органами энергетических затрат и классических функций.

Для выяснения направленности обмена гистамина и серотонина при гемобластозах обследовано 56 больных в период ремиссии гематологического заболевания, 17 человек – до цитостатической терапии. Контрольную группу составили 33 практически здоровых добровольца (табл. 4).

У практически здоровых лиц содержание гистамина составило $0,171 \pm 0,021$ мкг/мл, серотонина – $0,187 \pm 0,013$ мкг/мл, что согласуется с данными Г.И. Лифшиц [11]. Число лиц с повышенным содержанием гистамина ($> 0,24$ мкг/мл) в сыворотке крови в группе контроля составляло 18,2 %, до цитостатической терапии – 81,8 %, в период КГР – 50 % больных. Содержание серотонина больше нормы ($> 0,28$ мкг/мл) в группе контроля было у 21,2 % человек, у 21,8 % больных до цитостатической терапии, у 41,1 % больных в период КГР.

Содержание гистамина и серотонина в сыворотке крови больных до цитостатической терапии было значительно выше, чем в группе контроля ($p < 0,01$) (табл. 4). В период же КГР гемобластозов содержание гистамина оставалось повышен-

ным относительно группы контроля ($p = 0,002$), практически не отличаясь от показателя группы больных до цитостатической терапии. В то же время содержание серотонина было достоверно ниже, чем у больных до цитостатической терапии ($p = 0,02$), но полная нормализация показателя не произошла. Результаты наших исследований согласуются с данными литературы, которые свидетельствуют о том, что при злокачественных опухолях до их лечения независимо от локализации в крови пациентов повышена концентрация серотонина [7], в период же ремиссии она достоверно снижается. Повышение исходного уровня гистамина, очевидно, объясняется активацией симпатико-адреналовой системы, что свойственно активности опухолевого процесса в условиях стресса, каковым является сам гемобластоз. По-видимому, увеличение содержания гистамина связано с гипоксией и ишемией тканей, что показано в работах Т.И. Поспеловой [13] и В.А. Остапенко [14]. Кроме того, в условиях нарушенного микробиоценоза возможно повышенное образование гистамина из пищевого гистидина, декарбоксилирование которого снижено [15, 16], ряд авторов указывают на опосредованное влияние гистамина через нервную систему и эндокринные железы, в том числе гипофиз и надпочечники, во время стресса [5]. Это приводит к нарушению микроциркуляторного гомеостаза в ответ на стрессовые воздействия, повышается проницаемость капилляров, кроме того, капилляры и артериолы расширяются, что приводит к переполнению их кровью и возникновению стаза. Другой биологически активный амин – серотонин – принимает активное участие в процессах ишемии, и это связывают с его вазоконстрикторным эффектом, влиянием на процессы дыхания и окислительного фосфорилирования, действием на аденилатциклазную систему. При стрессе его содержание повышается [17]. Это способствует развитию стойких депрессорных реакций на периферии, что показано в работах

Таблица 4

Содержание биогенных аминов гистамина и серотонина в сыворотке крови больных лимфомами ($M \pm m$)

Показатель (мкг/мл)	Контроль (n = 33)	Больные лимфомами	
		до цитостатической терапии (n = 17)	в период КГР (n = 56)
		1	2
Гистамин	$0,171 \pm 0,021$	$0,323 \pm 0,036$ $p_{1-2} = 0,003$	$0,272 \pm 0,021$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} > 0,1$
Серотонин	$0,187 \pm 0,013$	$0,291 \pm 0,026$ $p_{1-2} = 0,004$	$0,222 \pm 0,015$ $p_{1-3} > 0,1$ $p_{2-3} = 0,02$

Г.И. Лифшица [11]. Серотонин вызывает изменения тонуса, дилатацию артериол и повышение капиллярной проницаемости, способен изменять механизмы сосудистой регуляции. Он вовлекается в стрессорные реакции, хотя роль его не вполне ясна, стимулирует гипофизарно-надпочечниковую систему, влияя на вегетативные функции (температуру тела, мышечный и сосудистый тонусы, артериальное давление), нарушая гомеостаз.

Изменение содержания серотонина в группе больных до цитостатической терапии происходит односторонне с изменением концентрации гистамина. Однако данная тенденция исчезает в период КГР, когда уровень гистамина остается выше, чем в контроле, а содержание серотонина снижается до значений здоровых людей.

Высокий уровень гистамина может, таким образом, приводить к уменьшению активности симпатической нервной системы и оказывать активирующее влияние на парасимпатический отдел, вызывая дисфункцию трофотрофных механизмов системы. Все это может свидетельствовать о дезадаптации организма, снижении его устойчивости к стрессовым факторам. Возможно, высокий уровень гистамина и серотонина в крови связан с изменением или нарушением активности ферментов, обеспечивающих поддержание их метаболизма в границах нормы за счет формирования регенераторного и пластического дефицита.

Замедленный характер снижения содержания биогенных аминов в период ремиссии можно рассматривать как отражение напряженного состояния нейрогуморально-гормональных механизмов. Это может приводить к расстройству деятельности внутренних органов и систем: нарушению секреции желудочного сока, вегетативно-сосудистой дистонии, изменению проницаемости сосудов, гипоксии висцеральных органов. При этом усугубляется метаболическая недостаточность во всех тканях, которая является фоном для формирования пластического и регенераторного дефицита и приводит к нарушению трофотрофной функции вегетативной нервной системы – к дистрофическим процессам в органах, лежащим в основе висцеральных поражений при гемобластозах в период КГР.

Причина нарушения трофотрофной регуляции в период до цитостатической терапии кроется в существовании самого опухолевого процесса, поддерживающего высокий уровень гистамина и серотонина, чему также способствует индуцированная цитостатиками патология желудка, кишечника, потенциально патогенная микрофлора кишечника, что, в свою очередь, формирует и поддерживает регенераторно-пластическую недостаточность.

Особый интерес представляет гипергистаминемия, выявленная у 24 больных. Она достоверно сочеталась с наличием болей в кишечнике, уровень гистамина у этих больных составил $0,33 \pm 0,02$ мкг/л ($r = 0,37$, $p = 0,008$). Уровень

серотонина повышался недостоверно. Таким образом, в генезе болевого абдоминального синдрома определенная роль отводится увеличению содержания гистамина.

При морфологическом исследовании слизистых оболочек отмечены значительные нарушения микроциркуляции, которой отводится главная роль в межклеточных взаимодействиях и поддержании клеточного, тканевого, органного гомеостаза [18, 19]. Оценка именно этого звена сосудистого русла позволяет, с одной стороны, объективно судить об эффективности микроциркуляторного кровотока, а с другой – объяснять патологические состояния в совокупности с другими общепризнанными причинами заболевания. Полнокровие стромы, нарушение кровообращения, отек слизистой оболочки сочетались с повышением уровня серотонина и гистамина. При этом содержание серотонина при отсутствии изменений составило $0,25 \pm 0,01$ мкг/мл, а при нарушении микроциркуляции – $0,34 \pm 0,01$ мкг/мл ($p = 0,05$). Уровень гистамина достигал $0,41 \pm 0,06$ мкг/мл при полнокровии слизистой оболочки и $0,25 \pm 0,01$ мкг/мл – при отсутствии этого морфологического признака ($p = 0,023$). Полученные результаты подтверждают активное участие биогенных аминов гистамина и серотонина в регуляции сосудистого тонуса и микроциркуляции, могут свидетельствовать о снижении адаптивных реакций и защиты слизистой желудка и кишечника.

Определенный интерес представляло изучение влияния кишечного дисбактериоза не только на тканевом, но и на организменном уровне. Показано, что более тяжелые формы дисбактериоза кишечника, обусловленные наличием потенциально патогенной микрофлоры, ассоциированы с активностью хронического воспаления ($p < 0,05$). Нами установлено, что наличие потенциально патогенной микрофлоры приводит к повышению содержания гистамина с $0,24 \pm 0,02$ до $0,33 \pm 0,03$ мкг/мл ($p = 0,04$), а при более тяжелых формах дисбактериоза увеличивается и уровень другого биологически активного вещества – серотонина – с $0,23 \pm 0,02$ до $0,34 \pm 0,01$ мкг/мл ($p = 0,03$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у больных лимфомами изначально, еще до начала цитостатической терапии, имеется неблагоприятный бактериологический фон, что, по-видимому, связано с негативным влиянием на состав микрофлоры самого опухолевого процесса. Цитостатическая терапия, нередко в сочетании с антибактериальной, усугубляет нарушение состояния микрофлоры кишечника, главным образом за счет увеличения тяжелых форм дисбактериоза – повышается содержание потенциально патогенной микрофлоры, в первую очередь грибов рода *Candida* и семейства кишечных. Изменяется концентрация гистамина и серотонина, приводя к гипоксии, ише-

мии тканей. Все это в конечном итоге усиливает дистрофические, атрофические процессы в слизистых оболочках гастроинтестинального тракта.

Практическая значимость данных исследований состоит в формировании дополнительного критерия, свидетельствующего о нарушении нейроэндокринной регуляции, стойкости микроциркуляторных, морфологических и функциональных нарушений в гастроинтестинальном тракте, возникающих до цитостатической терапии, сохраняющихся в период КГР, диктует необходимость коррекции содержания биологически активных веществ гистамина и серотонина, а также микробиоценоза кишечника у больных лимфомами в различные периоды заболевания.

Список литературы

1. Пальцев А.И. Заболевания органов пищеварения при хроническом описторхозе. Новосибирск, 1996. 173 с.

Pal'tsev A.I. Diseases of digestive system in chronic opisthorchosis. Novosibirsk, 1996. 173 p.

2. Воробьев А.А., Пак С.Г., Савицкая К.И. и др. Дисбактериозы у детей: Методическое пособие для врачей и студентов. М., 1998. 60 с.

Vorob'ev A.A., Pak S.G., Savitskaya K.I. et al. Children's dysbacteriosis: Workbook for doctors and students. M., 1998. 60 p.

3. Мартынова В.А., Толкачева Т.В., Ермакова Г.Л. и др. Кишечный дисбактериоз как причина эндогенного инфицирования больных // Сов. мед. 1981. (10). 36–39.

Martynova V.A., Tolkacheva T.V., Ermakova G.L. et al. Dysbacteriosis as the cause of endogenous infection patients // Sov. med. 1981. (10). 36–39.

4. Яковенко Э.П. Метаболические заболевания печени как системные проявления дисбактериоза кишечника. Роль пробиотиков в нормализации кишечной микрофлоры // Рус. мед. журн. 2008. 16. (6). 396–401.

Yakovenko E.P. Metabolic diseases of the liver as systemic manifestations of dysbacteriosis. Role of probiotics in the normalization of intestinal microflora // Rus. med. zhurn. 2008. 16. (6). 396–401.

5. Ставинская О.А. Роль гистамина и серотонина в поддержании иммунного гомеостаза // Рос. аллергол. журн. 2008. (1). 283–284.

Stavinskaya O.A. The role of histamine and serotonin in maintenance of immune homeostasis // Ros. allergol. zhurn. 2008. (1). 283–284.

6. Репина В.П., Ставинская О.А., Штаборов В.А. Влияние катехоламинов на иммунный гомеостаз // Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике: сб. тез. Сыктывкар, 2007. 101–103.

Repina V.P., Stavinskaya O.A., Shtaborov V.A. The influence of catecholamine on immune homeostasis // Physiology of human and animals: from experiment to clinical practice: coll. thes. Syktyvkar, 2007. 101–103.

7. Акопян А.А., Арутюнян М.В., Агавелян А.М. Биогенные амины в комплексной диагностике аденокарциномы и аденомы толстой кишки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1997. (2). 63–66.

Akopyan A.A., Arutyunyan M.V., Agavelyan A.M. Biogenic amines in complex diagnosis of adenocarcinoma and colon adenoma // Rus. zhurnal gastroenterol., hepatol., coloproctol. 1997. (2). 63–66.

8. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции // Consilium Medicum. 2008. 10. (8). 86–92.

Ardatskaya M.D. Intestines dysbacteriosis: concept, diagnostics, principles of medical correction // Consilium Medicum. 2008. 10. (8). 86–92.

9. Митрохин С.Д., Никушкин Е.В., Ардатская М.Д. и др. Комплексная диагностика, лечение и профилактика дисбактериоза (дисбиоза) кишечника в клинике внутренних болезней. Метод. реком. М., 1997. 45 с.

Mitrokhin S.D., Nikushkin E.V., Ardatskaya M.D. et al. Complex diagnostics, treatment and prevention of dysbacteriosis of intestines in clinic of internal illnesses. Metod. recom. M., 1997. 45 p.

10. Комаров В.Ф., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. Л.: Медицина, 1976. 255 с.

Komarov V.F., Korovkin B.F., Men'shikov V.V. Biochemical researches in clinic. L.: Medicine, 1976. 45 p.

11. Лифшиц Г.И. Роль нейрогормональной и сосудистой реактивности в прогнозе острого инфаркта миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1996.

Lifshits G.I. Role of neurohormonal and vascular reactivity in the prognosis of acute myocardial infarction: Author's abstract of dissertation. Novosibirsk, 1996.

12. Айдагулова С.В. Ультроструктурное и морфометрическое исследование желудка мышевидных грызунов из районов экологического неблагополучия: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск, 1996.

Aidagulova S.V. Ultrastructural and morphometric study of rodents stomach from areas of environmental distress: Author's abstract of dissertation. Novosibirsk, 1996.

13. Поспелова Т.И. Клинико-функциональные и метаболические особенности поражения печени при некоторых формах гемобластозов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. 1998.

Pospelova T.I. Clinical, functional and metabolic features of liver injury in some forms of hemoblastosis: Author's abstract of dissertation, 1998.

14. Остапенко В.А. Цитостатическая колопатия при миело- и лимфопролиферативных заболеваниях (вопросы патогенеза, профилактики, лечения): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. 1999.

Ostapenko V.A. Cytostatic kolopatiya with myeloma and hematological diseases (problems of patho-

genesis, prophylaxis and treatment): Author's abstract of dissertation. 1999.

15. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том I. М.: Грантъ, 1998. 287 с.

Shenderov B.A. Medical microbial ecology and functional nutrition. Vol. 1. M.: Grant, 1998. 287p.

16. Ienistea C. Bacterial production and destruction of histamine in foods and food poisoning caused by histamine // Nahhrung. 1971. 15.

17. Науменко Е.В., Попова Н.К. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы. Новосибирск: Наука, 1975. 432 с.

Naumenko E.V., Popova N.K. Serotonin and melatonin in the regulation of the endocrine system. Novosibirsk: Nauka, 1975. 432 p.

18. Поленов С.А. Спланхническое кровообращение // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. 1999. 9. (4). 93–100.

Polenov S.A. Splanchnic vascular system // Ros. zhurn. gastroenterol., hepatol., coloproctol. 1999. 9. (4). 93–100.

19. Савельев В.С., Петухов В.А., Кузнецов М.Р. Особенности висцерального кровообращения при хронической ишемической болезни органов пищеварения и дислипотеидемии // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1999. (4). 40–45.

Savel'ev V.S., Petukhov V.A., Kuznetsov M.R. Features of visceral blood in chronic coronary artery disease of digestive system and dyslipoproteinemia // Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 1999. (4). 40–45.

CONDITION OF GUT MICROBIOCENOSIS AND ITS ROLE IN MAINTENANCE OF HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH LYMPHOMA

Galina Sergeevna SOLDATOVA^{1,2}, Nataliya Vital'evna EFREMOVA³, Tatyana Vladimirovna NOVIKOVA², Tatyana Avgustovna AGEEVA⁴, Sergey Petrovich VINOGRADOV⁵

¹Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogov st., 2

²Central Clinical Hospital SB RAS
630090, Novosibirsk, Pirogov st., 25

³Scientific Center of Clinical and Experimental Medicine SB RAMS
630117, Novosibirsk, Timakov st., 2

⁴Novosibirsk State Medical University
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52

⁵Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics SB RAS
630090, Novosibirsk, Lavrentev st., 2

A normal microbiocenosis and particularly intestines microflora plays a critical role in a body's vital activity. Disorder of qualitative and quantitative ratio of microorganisms sideward to increasing of potential pathogens and reducing of normal microflora is defined as dysbacteriosis. To explore the gut organisms, the role of histamine and serotonin and their influence on mucous membrane of large bowel, gut organisms of 37 patients with lymphoma before antitumoral therapy and 113 patients in period of hemoblastosis disease remission has been studied. Mean age of examined patients was $36,9 \pm 14,6$ year. Control group consisted of 237 patients without hemoblastosis. The patients with lymphoma have adverse bacteriological background before antitumoral therapy. Antitumoral therapy in combination with antibacterial therapy aggravates a state of gut organisms at the expense of severe dysbacteriosis increasing. Concentration of histamine and serotonin has been disturbed and it leads to tissue hypoxia and ischemia. All that increases the dystrophic and atrophic processes in the mucous membranes of gastrointestinal tract.

Key words: lymphomas, gut microbiocenosis, homeostasis.

Soldatova G.S. – doctor of medical sciences, professor, the head of the chair for internal diseases, e-mail: sgs@nm.ru
Efremova N.V. – post-graduate student of the chair for therapy, hematology and transphysiology,

e-mail: natefremova@gmail.com

Novikova T.V. – doctor of higher category, e-mail: t-v-n@mail.ru

Ageeva T.A. – professor of the chair for pathomorphology

Vinogradov S.P. – programmer, e-mail: vsp@omzg.ssc.ru