

Исследование полостной и пристеночной энтеральной микробиоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Я.М. Вахрушев¹, А.П. Лукашевич^{✉1}, М.В. Ляпина²

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

Аннотация

Цель. Охарактеризовать особенности изменений полостной и пристеночной микробиоты тонкой кишки у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы. Обследованы 54 пациента с НАЖБП на стадии стеатоза и стеатогепатита в возрасте 18–60 лет. В верификации диагноза использовались ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы на анализаторе SONIX OP (Канада), данные теста FibroMax и эластография печени на аппарате AIXPLORER (Франция). Степень активности стеатогепатита определялась по биохимическим анализам крови на аланинаминотрансферазу и аспартатаминотрансферазу на анализаторе Huma Star 600 (Германия). Полостную микробиоту тонкой кишки оценивали с помощью анализатора «Лактофан2» компании «Ассоциация медицины и аналитики» (Россия) посредством водородных дыхательных тестов с лактулозой. Пристеночную микробиоту тонкой кишки исследовали с помощью газового хроматографа Agilent 7890 с масс-селективным и плазменно-ионизационным детекторами (Agilent Technologies, США).

Результаты. У пациентов с НАЖБП при исследовании полостной энтеральной микробиоты выявлен синдром избыточного бактериального роста в 68,5% случаев, при этом он обусловлен у 48,6% пациентов нарушением функции илеоцекального клапана, у 21,7% – дефицитом расщепляющих лактулозу микроорганизмов и/или замедлением моторики пищеварительного тракта. При изучении пристеночной энтеральной микробиоты общая бактериальная нагрузка у пациентов с НАЖБП значимо ниже по сравнению с контрольной группой за счет снижения полезной микробиоты. При этом отмечено уменьшение всех нормальных бактериальных представителей – *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Lactococcus*, *Eubacterium* и *Propionibacterium*. В содержании условно-патогенной микробиоты у пациентов с НАЖБП существенных изменений не выявлено.

Заключение. Синдром избыточного бактериального роста, установленный у пациентов с НАЖБП, ассоциируется со снижением полезной пристеночной энтеральной микробиоты.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, пристеночная микробиота тонкой кишки, синдром избыточного бактериального роста

Для цитирования: Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Ляпина М.В. Исследование полостной и пристеночной энтеральной микробиоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Терапевтический архив. 2022;94(2):188–193. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201369

ORIGINAL ARTICLE

The study of abdominal and parietal enteric microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Yakov M. Vakhruшев¹, Anna P. Lukashevich^{✉1}, Mariia V. Lyapina²

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Abstract

Aim. To characterize of the features of changes in the cavity and parietal microbiota of the small intestine in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials and methods. Fifty four patients with NAFLD at the stage of steatosis and steatohepatitis at the age of 18–60 years were examined. The diagnosis was verified by ultrasound of the hepatobiliary system using a SONIX OP analyzer (Canada), FibroMax test data and liver elastography using an AIXPLORER apparatus (France). The degree of steatohepatitis activity was determined by biochemical blood tests for alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase on a Huma Star 600 analyzer (Germany). The cavity microbiota of the small intestine was evaluated using a Lactofan2 analyzer of the Association of Medicine and Analytics company (Russia) using hydrogen breath tests with lactulose. The parietal microbiota of the small intestine was examined using an Agilent 7890 gas chromatograph with mass-selective and plasma-ionization detectors (Agilent Technologies, USA).

Results. In the study of cavity enteric microbiota in patients with NAFLD, the syndrome of excessive bacterial growth was detected in 68.5% of cases, while it was caused in 48.6% of patients by a violation of the function of the ileocecal valve, in 21.7% – by a deficiency of cleavage of lactulose microorganisms and/or slowing down the motility of the digestive tract. When studying the parietal enteric microbiota, the total bacterial load in patients with NAFLD was significantly lower compared with the control group due to a decrease in useful microbiota. At the same time, a decrease in all normal bacterial representatives – *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Lactococcus*, *Eubacterium* and *Propionibacterium* – was noted. The content of opportunistic microbiota in patients with NAFLD did not reveal significant changes.

Conclusion. The syndrome of excessive bacterial growth in patients with NAFLD is associated with a decrease in useful parietal enteric microbiota.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, parietal microbiota of the small intestine, the syndrome of excessive bacterial growth

For citation: Vakhruшев YaM, Lukashevich AP, Lyapina MV. The study of abdominal and parietal enteric microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(2):188–193. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201369

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Лукашевич Анна Павловна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО ИГМА. Тел.: +7(909)060-17-18; e-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9424-6316

✉ Anna P. Lukashevich. E-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9424-6316

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных хронических диффузных заболеваний печени [1, 2]. По последним литературным данным, 25% населения Земли страдают НАЖБП, при этом имеется тенденция к неуклонному росту заболеваемости [3–6].

В настоящее время в патогенезе НАЖБП определенная роль придается качественному и количественному нарушению состава кишечной микрофлоры. Любые изменения кишечного микробиоценоза сопровождаются увеличением проницаемости кишечной стенки и повышением уровня эндотоксемии (липополисахарида – ЛПС, липотейхоевой кислоты, флагеллина) в портальной системе. В этом случае главным эндотоксиновым барьером становится печень, естественно, при этом возникают эндотоксиновые эффекты на печень. Хроническая эндотоксемия оказывает негативное влияние на гепатоциты, звездчатые клетки Ито, ямочные клетки и клетки Купфера, способствуя развитию стеатоза и воспаления печени [5, 7].

Между тем вопрос о патологических взаимосвязях печени и интестинальной микробиоты остается недостаточно изученным, не описаны особенности изменений полостной и пристеночной микробиоты при НАЖБП.

Цель исследования – характеристика особенностей изменений полостной и пристеночной микробиоты тонкой кишки у пациентов с НАЖБП.

Материалы и методы

Критериями включения пациентов в исследование стали возраст 18–60 лет, НАЖБП на стадии стеатоза печени и стеатогепатита. Верификация диагноза осуществлялась при использовании ультразвукового исследования гепатобилиарной системы на анализаторе SONIX OP (Канада). Исключение фиброза печени проводилось с помощью теста FibroMax (FM) и эластографии печени на аппарате AIXPLORER (Франция). Степень активности стеатогепатита определялась по биохимическим анализам крови на аланинаминотрансферазу и аспаратаминотрансферазу на анализаторе Huma Star 600 (Германия). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования стали заболевания печени другой этиологии (алиментарной, вирусной, аутоиммунной, лекарственной), гепатиты, фиброз и цирроз печени, воспалительные заболевания кишечника, беременность и лактация, эндокринные заболевания (сахарный диабет, болезни щитовидной железы), наличие опухолей любой локализации, психических расстройств, хронических заболеваний внутренних органов в стадии декомпенсации, прием антибактериальных и слабительных препаратов в последние 4 нед до исследования.

Полостную микробиоту у пациентов с НАЖБП оценивали с помощью анализатора «ЛактофаН2» компании «Ассоциация медицины и аналитики» (Россия) посредством водородных дыхательных тестов с лактулозой. Методика данного исследования состояла в том, что сначала определялось натошак содержания водорода в выдыхаемом воздухе, далее пациент принимал внутрь 20 г лактулозы,

растворенной в 200 мл воды, после чего содержание водорода оценивалось вновь с интервалом в 20 мин в течение 100 мин, полученные результаты изображались графически. Увеличение концентрации водорода более чем на 10 ppm по сравнению с исходным значением ранее 60 мин исследования расценивалось как синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке [8]. Степень тяжести СИБР установлена на основании прироста концентрации водорода: прирост 10–50 ppm соответствовал 1-й степени, 50–100 ppm – 2-й степени, более 100 ppm – 3-й степени [2].

Состояние пристеночной микробиоты тонкой кишки изучали с помощью газового хроматографа Agilent 7890 с масс-селективным и плазменно-ионизационным детекторами (Agilent Technologies, США). Данный метод газовой хроматографии масс-спектрометрии позволяет получить уникальную информацию о составе особых мономерных химических компонентов микробной клетки, поступающих в плазму крови, характерных для тех или иных таксонов [9]. В ходе исследования определяется 58 различных микроорганизмов, результат представляет собой список исследуемых микроорганизмов, допустимых значений нормы и отклонений от нормы. На основании полученных результатов рассчитаны объединенные статистические показатели пристеночной энтеральной микробиоты – общая бактериальная нагрузка, полезная микробиота, условно-патогенная микробиота, анаэробы, аэробы, грибы, вирусы. Чувствительность метода – 10^4 – 10^5 клеток в пробе; селективность – до вида при наличии маркера.

Результаты исследования сопоставляли с данными контрольной группы, которая включала 25 человек в возрасте 18–60 лет без заболеваний пищеварительной системы.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения StatSoft Statistica версии 10.0.1011. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, распределение отличалось от нормального, в связи с наличием распределения, отличным от нормального, для подсчетов выбраны непараметрические методы. Данные исследования представлены в виде медианы (*Me*) и межквартильного размаха (25 и 75-й процентиля). Статистическая значимость различий (*p*) количественных величин между независимыми группами оценивалась с помощью критерия Манна–Уитни. Различия между группами принимались за статистически значимые при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами ($p < 0,05$).

Результаты

В исследование включены 54 пациента с НАЖБП, среди них стеатоз печени установлен у 38 (70,4%), стеатогепатит 1-й степени активности – у 16 (29,6%). Медиана возраста составила 50 лет (45; 55). Обследованы 39 (72,2%) женщин, 15 (27,8%) мужчин.

Помимо жалоб со стороны гепатобилиарной системы пациенты предъявляли жалобы, характерные для поражения тонкой кишки: боли в околопупочной области – 16 (29,6%), метеоризм – 22 (40,7%), запоры – 13 (24,1%),

Вахрушев Яков Максимович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО ИГМА. ORCID: 0000-0003-4634-2658

Ляпина Мария Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ». ORCID: 0000-0002-9608-2746

Yakov M. Vakhrushev. ORCID: 0000-0003-4634-2658

Mariia V. Lyapina. ORCID: 0000-0002-9608-2746

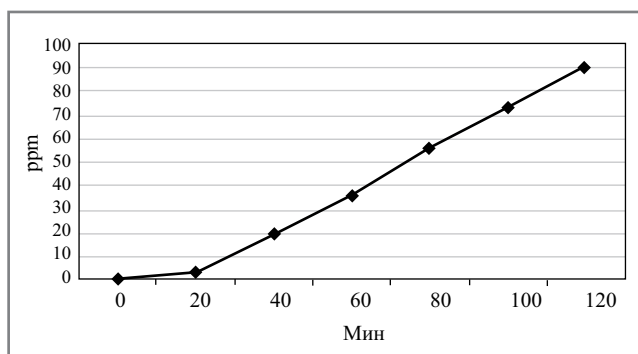


Рис. 1. СИБР с нарушением функции илеоцекального клапана.

Fig. 1. Bacterial overgrowth syndrome with dysfunction of the ileocecal valve.

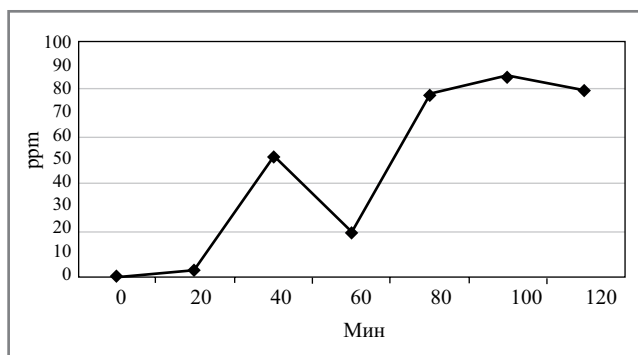


Рис. 2. СИБР с сохранением функции илеоцекального клапана.

Fig. 2. Bacterial overgrowth syndrome with preservation of ileocecal valve function.

поносы – 11 (20,4%), сочетание диареи и запоров – 6 (11,1%) пациентов соответственно. Многие (55,6%) пациенты жаловались на общую слабость, выпадение волос, ломкость ногтей, сухость кожи и слизистых оболочек, кровоточивость десен, судороги в мышцах, парестезии, частые стоматиты, что может свидетельствовать о гиповитаминозе и расстройствах трофики. При объективном исследовании выявлен налет на языке у 42 (77,8%), метеоризм – у 19 (35,2%), болезненность при пальпации живота в околопупочной области – у 19 (35,2%), в точке Поргеса – у 15 (27,8%) пациентов. При копрологическом исследовании отмечена стеаторея у 37 (68,5%), креаторея – у 14 (25,9%), амилорея – у 22 (40,7%) пациентов. Таким образом, у пациентов с НАЖБП присутствовали клинические проявления энтеральной дисфункции.

При исследовании полостной энтеральной микробиоты у пациентов с НАЖБП выявлен СИБР в 37 (68,5%) случаях. На 40-й минуте исследования медиана концентрации водорода в выдыхаемом воздухе у пациентов с НАЖБП составила 19 ppm против 4 ppm у контрольной группы ($p=0,0019$), на 60-й минуте исследования – 35 ppm против 13 ppm ($p=0,048$). При графическом изображении СИБР отмечен непрерывный рост концентрации водорода в выдыхаемом воздухе (**рис. 1**) у 18 (48,6%) пациентов (нарушена функция илеоцекального клапана). Двухволновый рост концентрации водорода (**рис. 2**) установлен у 11 (29,7%) пациентов (сохранена функция илеоцекального клапана). Плоская кривая без роста концентрации водорода (**рис. 3**) отмечена у 8 (21,7%) пациентов (дефицит расщепляющих

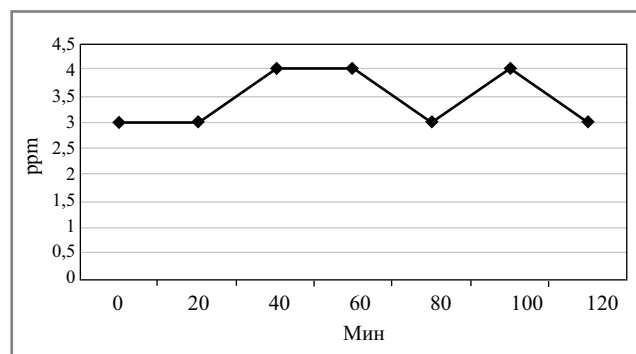


Рис. 3. Дефицит расщепляющих лактулозу микроорганизмов и/или замедленная моторика пищеварительного тракта.

Fig. 3. Deficiency of lactulose-degrading microorganisms and/or slow gastrointestinal motility.

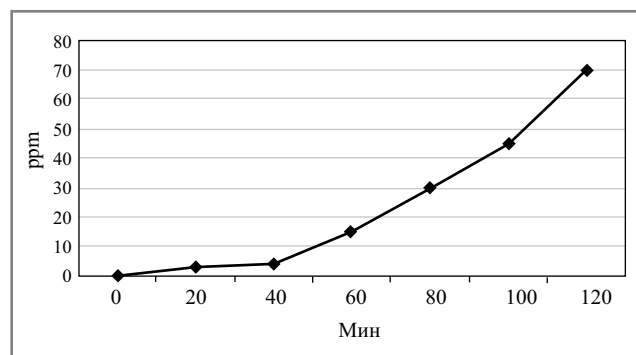


Рис. 4. Водородный дыхательный тест с лактулозой у контрольной группы.

Fig. 4. Hydrogen breath test with lactulose in the control group.

лактулозу микроорганизмов и/или замедление моторики пищеварительного тракта). Водородный дыхательный тест у контрольной группы представлен на **рис. 4**. При оценке степени тяжести СИБР 1-й степени установлен у 19 (65,5%), 2-й степени – у 7 (24,1%), 3-й степени – у 3 (10,4%) пациентов соответственно.

Показатели пристеночной энтеральной микробиоты – общая бактериальная нагрузка, полезная микробиота, условно-патогенная микробиота, анаэробы, аэробы, грибы, вирусы – у пациентов с НАЖБП и контрольной группы представлены в **табл. 1**. Общая бактериальная нагрузка у пациентов с НАЖБП значимо ниже по сравнению с контрольной группой, что обусловлено преимущественно снижением полезной микробиоты в слизистой оболочке тонкой кишки. Содержание полезной микробиоты у пациентов с НАЖБП ниже, чем у здоровых лиц, практически в 2 раза. При этом отмечено уменьшение всех нормальных представителей – *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Lactococcus*, *Eubacterium* и *Propionibacterium*. Соотношение родов микроорганизмов также различное у здоровых лиц и пациентов с НАЖБП. У здоровых лиц существенно преобладали *Eubacterium*, содержание *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* + *Lactococcus* практически одинаковое, в меньшей степени представлены *Propionibacterium*. У пациентов с НАЖБП в структуре полезной микробиоты преобладали *Lactobacillus* + *Lactococcus* и *Eubacterium* – их содержание относительно равно, несколько меньше выявлено *Propionibacterium*, и в минимальной степени представлены *Bifidobacterium*.

Таблица 1. Состояние пристеночной энтеральной микробиоты у пациентов с НАЖБП (кл/г×10⁵)**Table 1. State of parietal enteral microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease (c/g×10⁵)**

| Микроорганизмы | Пациенты с НАЖБП | | Контрольная группа | | P |
|---|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------|
| | Me | 25–75-й процентиля | Me | 25–75-й процентиля | |
| Общая бактериальная нагрузка | 12 061 | 11 063–12 809 | 17 210 | 16 013–18 285 | 0,002 |
| Полезная микробиота | 5529 | 4386–6332 | 10 435 | 8910–11 145 | 0,002 |
| <i>Bifidobacterium</i> | 629,5 | 414–1228 | 1938 | 1830–2073 | 0,001 |
| <i>Lactobacillus</i> + <i>Lactococcus</i> | 2191 | 1761–2438 | 2569 | 2123–2716 | 0,16 |
| <i>Eubacterium</i> | 2039,5 | 1443–3289 | 4562 | 3289–4612 | 0,003 |
| <i>Propionibacterium</i> | 866 | 650–1227 | 1034 | 877–1222 | 0,39 |
| Условно-патогенная микробиота | 6184 | 5627–7682 | 6740 | 5765–8560 | 0,58 |
| <i>A. viscosus</i> | 639 | 556–680 | 573 | 554–575 | 0,46 |
| <i>C. ramosum</i> | 2551 | 2180–4024 | 4093 | 2890–4978 | 0,21 |
| <i>Nocardia</i> | 543 | 462–849 | 451 | 430–381 | 0,14 |
| <i>Ruminococcus</i> | 611 | 360–842 | 343 | 279–363 | 0,12 |
| <i>Staphylococcus</i> | 432 | 372–480 | 368 | 341–391 | 0,31 |
| Анаэробы | 10 747 | 9746–11 267 | 16 228 | 15 167–17 095 | 0,001 |
| Аэробы | 1249 | 1106–1832 | 982 | 851–1190 | 0,07 |
| Грибы | 1218 | 1087–1849 | 1237 | 1078–1299 | 0,64 |
| Вирусы | 601 | 536–1586 | 631 | 630–867 | 0,75 |

В целом в содержании условно-патогенной микробиоты существенных отклонений у пациентов с НАЖБП в сравнении с контрольной группой не отмечено, хотя в ее структуре определенные различия констатированы. Среди всех представителей условно-патогенной микробиоты чаще всего обнаружены *Actinomyces viscosus*, *Clostridium ramosum*, *Nocardia*, *Ruminococcus* и *Staphylococcus*. В обеих группах существенно преобладали *C. ramosum*, но у здоровых лиц их содержание практически в 2 раза выше, чем у группы пациентов с НАЖБП. Количество *Ruminococcus* преобладало практически 2 раза у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой.

Соотношение полезной энтеральной микробиоты к условно-патогенной у здоровых лиц представлено преобладанием практически вдвое резидентной микрофлоры, в то время как у пациентов с НАЖБП содержание условно-патогенной микробиоты превышает количество резидентной. Количество микроскопических грибов и вирусов примерно одинаковое у пациентов с НАЖБП и контрольной группы. При исследовании содержания анаэробов и аэробов в обеих группах существенно преобладали анаэробы. При этом у здоровых лиц количество анаэробов значимо выше, чем у пациентов с НАЖБП, практически в 2 раза. Содержание аэробов несколько преобладало у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, у пациентов с НАЖБП выявлено выраженное снижение полезной микробиоты на фоне СИБР в тонкой кишке за счет преобладания условно-патогенной микробиоты.

Обсуждение

При обследовании пациентов с НАЖБП помимо жалоб со стороны гепатобилиарной системы отмечены клинические симптомы энтеральной дисфункции. Эти проявления могут быть обусловлены существенными нарушениями

полостной и пристеночной кишечной микробиоты, выявленными у обследованных пациентов.

Как отмечено выше, при изучении полостной энтеральной микробиоты у пациентов с НАЖБП выявлен СИБР в 68,5% случаев. Полученные нами результаты соответствуют имеющимся в литературе данным, согласно которым у пациентов с НАЖБП СИБР определяется чаще, чем в среднем в популяции, и варьируется в пределах 50–77,8% [2, 5, 10]. В настоящее время имеются сведения, что СИБР противостоят нормальной секреция соляной кислоты в желудке и ферменты желудочного сока, желчные кислоты, пропульсивная моторика тонкой кишки и наличие илеоцекального клапана [11–13]. В литературе описано, что время кишечного транзита снижено у 22% пациентов с НАЖБП [14]. В нашем исследовании по результатам водородного дыхательного теста кишечный транзит замедлен у 21,6% пациентов. Также существенную роль в развитии СИБР играет илеоцекальная недостаточность, так как при этом происходит рефлюкс фекальной флоры в подвздошную кишку [15]. У обследованных нами пациентов илеоцекальная недостаточность выявлена в 48,6% случаев. С другой стороны, СИБР тоже может оказывать воздействие на развитие НАЖБП посредством трех механизмов:

- 1) увеличение продукции этанола в просвете тонкой кишки;
- 2) нарушение метаболизма пищевого холина (требуется для синтеза липопротеинов очень низкой плотности и печеночного экспорта липидов);
- 3) высвобождение ЛПС. И этанол, и ЛПС стимулируют воспалительную продукцию цитокинов через опосредованный транскрипционным фактором NF-κB механизм [5, 16].

Кишечная микробиота способна значительно нарушить энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, являющуюся важным звеном патогенеза НАЖБП. Усиленная деконъюгация связанных желчных кислот с образованием

их токсичных солей приводит к нарушению микроциркуляции в стенке кишечника и увеличению всасывания, а также поступления в печень желчных кислот. Нарушенная энтерогепатическая циркуляция желчных кислот приводит к развитию синдрома мальабсорбции, при котором активируются процессы брожения, гниения, нарушается моторика кишечника и билиарной системы, что в конечном итоге способствует усугублению нарушений состава микрофлоры кишечника [17]. Экскреция желчных кислот с фекалиями нарушается, в связи с чем холестерин остается в крови и гепатоцитах, что приводит к усугублению нарушений липидного обмена и жировой дистрофии печени [18].

При исследовании пристеночной энтеральной микрофлоры у пациентов с НАЖБП выявлены значительные ее нарушения, характеризующиеся уменьшением общей бактериальной нагрузки за счет снижения всех представителей полезной микрофлоры слизистой оболочки тонкой кишки – *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Lactococcus*, *Eubacterium* и *Propionibacterium*. В структуре полезной микрофлоры преобладали *Lactobacillus* + *Lactococcus* и *Eubacterium*, несколько меньше выявлено *Propionibacterium*, и в минимальной степени представлены *Bifidobacterium*. Известно, что полезная кишечная микрофлора принимает участие в обмене холестерина, нарушение которого является одним из звеньев патогенеза НАЖБП [18]. *Bifidobacterium* в присутствии солей желчных кислот синтезируют деконъюгаты, превращающие глицин- и тауринсодержащие амиды желчных кислот в труднорастворимые осадки, связывающие холестерин в толстой кишке и способствующие его выделению с каловыми массами. Помимо этого *Bifidobacterium* могут воздействовать на количество рецепторов для липопротеидов низкой плотности у форменных элементов крови. Подобными свойствами обладают *Lactobacillus* и некоторые другие кишечные микроорганизмы [19].

В литературе представлены результаты анализа механизмов развития цирроза печени в исходе НАЖБП, согласно которым редукция собственной нормальной кишечной микрофлоры приводит к снижению синтеза короткоцепочечных жирных кислот, не только являющихся питательным субстратом для энтеро- и колоноцитов, но и способных снижать интенсивность воспалительного процесса в кишечнике. При этом уменьшается возможность нормофлоры конкурировать с условно-патогенными бактериями за питательные вещества, продуцировать антибактериальные пептиды и улучшать состояние интестинального барьера [20]. Снижение количества бифидо- и лактобактерий также приводит к уменьшению их ферментативной активности, что проявляется нарушением процессов утилизации организмом человека биологически активных соединений, активизацией гнилостных и бродильных процессов [21].

Условно-патогенная пристеночная микрофлора у пациентов с НАЖБП и контрольной группы представлена практически в одинаковом количестве. При этом у пациентов содержание условно-патогенной микрофлоры превышало количество полезной, в то время как у здоровых лиц практически вдвое преобладала полезная микрофлора. Условно-патогенная микрофлора представлена преимущественно *S. ramosum*, также часто обнаруживались *A. viscosus*, *Ruminococcus*, *Nocardia* и *Staphylococcus*. Численность *Ruminococcus* у пациентов с НАЖБП почти вдвое превышала таковую у здоровых лиц. Относительно представи-

телей, относящихся к *Ruminococcus* и *Roseburia*, в литературе имеются противоречивые данные: по результатам одних исследований выявлено незначительное снижение *Ruminococcus* у пациентов с НАЖБП, по результатам других – повышение [22]. *Ruminococcus* расщепляют целлюлозу, накапливают в цитоплазме резервный йодофильный полимер глюкозы. *Nocardia* также ферментируют различные углеводы, в том числе глюкозу [23].

Заключение

В представленном исследовании продемонстрированы особенности изменений полостной и пристеночной энтеральной микрофлоры у пациентов с НАЖБП. Полостная микрофлора тонкой кишки представлена СИБР в 68,5% случаев. При изучении пристеночной микрофлоры тонкой кишки выявлено снижение общей бактериальной нагрузки за счет уменьшения численности всех представителей полезной микрофлоры – *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Lactococcus*, *Eubacterium* и *Propionibacterium*. Содержание условно-патогенной микрофлоры у пациентов с НАЖБП превышало содержание полезной, в то время как у контрольной группы вдвое преобладала полезная микрофлора. В настоящее время недостаточно изучено формирование пристеночной микрофлоры, однако, по результатам наших исследований, существенна роль СИБР в изменении ее структуры при НАЖБП.

Недавно появилась информация, что *Bifidobacterium* улучшают течение НАЖБП. При применении *Bifidobacterium* повышается синтез сиртрулина в ткани печени, регулирующего экспрессию рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами α , и уменьшающего степень связывания регулятора фактора транскрипции SREBP1c, что предотвращает прогрессирование НАЖБП [22]. В этой связи актуальной становится разработка лечебно-профилактических мероприятий при НАЖБП с позиции восстановления кишечной микрофлоры.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ЛПС – липополисахарид

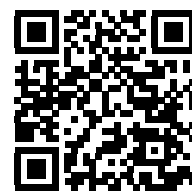
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Полунина Т.Е., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2012;14(1):35-40 [Polunina TE, Mayev IV. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2012;14(1):35-40 (in Russian)].
2. Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П., Топчий Т.Б. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018;4:92-7 [Ardatskaya MD, Garushyan GV, Moysak RP, Topchiy TB. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Kremlin Medicine Journal*. 2018;4:92-7 (in Russian)].
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif DA, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. DOI:10.1002/hep.28431
4. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом. *Рус. мед. журн.* 2018;1(1):34-40 [Babenko AYU, Laevskaya MYU. Non-alcoholic fatty liver disease – relationships with metabolic syndrome. *Russian Medical Journal*. 2018;1(1):34-40 (in Russian)].
5. Филатова И.А., Козлова Н.М., Тирикова О.В., и др. Роль синдрома избыточного бактериального роста в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. *Дневник Казанской мед. школы*. 2018;4(22):104-8 [Filatova IA, Kozlova NM, Tircova OV, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Kazan Medical School Diary*. 2018;4(22):104-8 (in Russian)].
6. Гундерман К.-Дж., Дроздзик М., Цыркунов В.М. Влияние эссенциальных фосфолипидов на течение неалкогольной и алкогольной жировых болезней печени. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2019;3(1):5-13 [Gundermann KJ, Drozdzyk M, Tsyrcunov VM. The influence of essential phospholipids on the course of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Hepatology and Gastroenterology*. 2019;3(1):5-13 (in Russian)]. DOI:10.25298/2616-5546-2019-3-1-5-13
7. Маевская Е.А., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и хронический запор: случайность или очевидная ассоциация в практике гастроэнтеролога. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015;1:27-36 [Mayevskaya YeA, Kucheryavy YuA, Mayev IV. Non-alcoholic fatty liver disease and chronic constipation: casual or obvious association in practice of the gastroenterologist. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, hepatologii*. 2015;1:27-36 (in Russian)].
8. Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Шифрин О.С., и др. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека. *Рус. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;2:85-91 [Poluektova EA, Lyashenko OS, Shifrin OS, et al. Modern methods of studying of human gastro-intestinal microflora. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;2:85-91 (in Russian)].
9. Осипов Г.А., Парфенов А.И., Ручкина И.Н., и др. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хромато-масс-спектрометрическим методами. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2003;4:59-67 [Osipov GA, Parfenov AI, Ruchkina IN, et al. The clinical significance of the study of microorganisms of the intestinal mucosa by cultural-biochemical and chromatographic methods. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2003;4:59-67 (in Russian)].
10. Костоюкевич О.И., Былова Н.А., Симбирцева А.С. Роль кишечной микрофлоры в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей. *Рус. мед. журн.* 2016;11:713-20 [Kostyukevich OI, Bylova NA, Simbirteva AS. The role of gut microbiota in liver and biliary system disorders. *Russian Medical Journal*. 2016;11:713-20 (in Russian)]. DOI:10.37482/2542-1298-Z009
11. Сабельникова Е.А. Клинические аспекты дисбактериоза кишечника. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2011;3:111-6 [Sabelnikova EA. Clinical aspects of intestinal dysbiosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011;3:111-6 (in Russian)].
12. Мартынов В.Л., Хайрдинов А.Х., Казарина Н.В. Недостаточность баугиниевой заслонки как причина синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки. *Мед. альманах*. 2015;1(36):46-50 [Martynov VL, Khayrdinov AKh, Kazarina NV. Insufficiency of the bauginium damper as a cause of the syndrome of excessive bacterial growth of the small intestine. *Medical Almanac*. 2015;1(36):46-50 (in Russian)].
13. Шепелев А.Н., Дронова О.Б., Каган И.И., Фатеев И.Н. Состояние и возможности исследования анатомического строения илеоцекальной области. *Фундамент. исследования*. 2015;1(4):859-62 [Shepelev AN, Dronova OB, Kagan II, Fateev IN. The study of the anatomical structure ileocecal region. *Fundamental Research*. 2015;1(4):859-62 (in Russian)].
14. Федосына Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени. *Рус. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2009;19(6):73-81 [Fedosyina YeA, Zharkova MS, Maevskaya MV. Bacterial intestinal microflora and diseases of the liver. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009;19(6):73-81 (in Russian)].
15. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Сучкова Е.В. Ассоциация избыточного интестинального бактериального роста и заболеваний гепатобилиарного тракта. *Арх. внутренней медицины*. 2019;9(1):64-9 [Vakhrushev YaM, Lukashevich AP, Suchkova EV. Association of intestinal bacterial overgrowth and diseases of hepatobiliary tract. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):64-9 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2019-9-1-64-69
16. Немцов Л.М. Синдром избыточного бактериального роста в кишечнике при заболеваниях печени. *Здравоохранение*. 2015;4:26-34 [Nemtsov LM. Syndrome of bacteria overgrowth under liver diseases. *Zdravookhranenie*. 2015;4:26-34 (in Russian)].
17. Джудай Г.С., Щелоченков С.В. Микробиота желудочно-кишечного тракта в развитии неалкогольной жировой болезни печени (обзор литературы). *Верхневолжский мед. журн.* 2015;14(3):36-41 [Dzhulay GS, Schelochenkov SV. Gastrointestinal microbiota in development of non-alcoholic fatty liver disease (literature review). *Verhnevolzhskii medicinskii zhurnal*. 2015;14(3):36-41 (in Russian)].
18. Жирков И.И., Гордиенко А.В., Сердюков Д.Ю., Дорохов Г.Ю. Ключевые моменты этиопатогенеза неалкогольной жировой болезни печени. *Вестн. Рос. военно-мед. акад.* 2019;2(66):219-22 [Zhirkov II, Gordienko AV, Serdyukov DYU, Dorokhov GYU. Key points of etiopathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;2(66):219-22 (in Russian)]. DOI:10.17816/brmma25948
19. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н., Петренко В.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2008;2:93-7 [Tkachenko EI, Uspensky YuP, Belousova LN, Petrenko VV. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: the unity of pathogenetic mechanisms and approaches to treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2008;2:93-7 (in Russian)].
20. Бондаренко В.М., Рыбалченко О.В., Ерофеев Н.П. Роль кишечной микрофлоры в обмене холестерина и рециркуляции желчных кислот. *Лечение и профилактика*. 2013;3(7):65-73 [Bondarenko VM, Rybalchenko OV, Yerofeyev NP. The role of intestinal microbiota in metabolism of cholesterol and recirculation of bile acids. *Disease Treatment and Prevention*. 2013;3(7):65-73 (in Russian)].
21. Ляпина М.В., Вахрушев Я.М. Значение пристеночной микрофлоры тонкой кишки в нарушении энтерального переваривания и всасывания при метаболическом синдроме. *Терапевтический архив*. 2019;91(11):32-7 [Lyapina MV, Vakhrushev YaM. The value of mucosal small intestine microbiota in digestion and absorption disorders in metabolic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(11):32-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.11.000300
22. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Роль кишечной микрофлоры в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):143-8 [Akhmedov VA, Gaus OV. Role of intestinal microbiota in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(2):143-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000051
23. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания. *Поликлиника*. 2009;2:38-40 [Ardatskaya MD. Syndrome of excessive bacterial growth and impaired digestion and absorption. *Polyclinika*. 2009;2:38-40 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.07.2020



OMNIDOCTOR.RU