

ПРИЗНАКИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСБИОЗОМ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

SIGNS OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH COLONIC DYSBIOSIS

T. Esaulova
I. Kochina
O. Bazaeva
E. Zyazina
R. Shvartz

Summary. The article considers the possibility of interrelation of colonic dysbiosis with manifestations of endogenous intoxication according to the hematological index of intoxication. According to literature sources, the gut microbiota can be both a powerful source of endogenous intoxication due to produced metabolites, and a powerful detoxifying factor. Conducted research showed that signs of endogenous intoxication were detected in 93.6% of people suffering from colonic dysbiosis, however, a direct correlation between the severity of these processes was not found.

Keywords: gut microbiota, normal microflora, colonic dysbiosis, endogenous intoxication, hematological index of intoxication.

Эсаулова Татьяна Алексеевна

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав.терапевтической службой, ЧУЗ «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 ЧУЗ «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 ЧУЗ «Медико-санитарная часть»
enz yazina@yandex.ru

Шварц Роман Николаевич

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Заведующий амбулаторно-диагностической службой, ЧУЗ «Медико-санитарная часть»
romanshvartz@gmail.com

Аннотация. В статье рассмотрена возможность взаимосвязи дисбиоза толстого кишечника с проявлениями эндогенной интоксикации по данным гематологического показателя интоксикации (ГПИ). Как свидетельствуют литературные источники, кишечная микробиота может быть как мощным источником эндогенной интоксикации за счет продуцируемых метаболитов, так и мощным детоксицирующим фактором. Проведенное исследование показало, что признаки эндогенной интоксикации выявлены у 93,6% людей, страдающих дисбиозом толстого кишечника, однако, прямой взаимосвязи между степенью выраженности этих процессов не найдено.

Ключевые слова: кишечная микробиота, нормальная микрофлора, дисбиоз толстого кишечника, эндогенная интоксикация, гематологический показатель интоксикации.

Актуальность

Синдром эндогенной интоксикации представляет собой сложный многофакторный генерализованный процесс, вызванный накоплением в крови токсинов в таких концентрациях, с которыми не способны справиться естественные системы детоксикации, с последующим развитием нарушений других органов и систем организма. За последнее время изучение данного синдрома показало, что его развитие сопровождается течением многих заболеваний, в том числе не хирургического профиля: рецидивирующей ангины [3], хронических дерматозов и псориаза, воспалительных заболеваний легких [1]. Причем многими авторами было отмечено, что при определенных заболеваниях в ходе постепенного развития патологических нарушений начинает преобладать интоксикация, вызванная именно эндогенными метаболитами, а не первичными этиологическим фактором, что и определяет их дальнейшее течение и прогноз [2]. Данный процесс отражает как первичную недостаточность детоксицирующих органов, так и вторичную, вызванную срывом компенсации вследствие развития патологического процесса. В то же время чрезвычайно актуальной на данный момент является проблема дисбактериоза кишечника, поскольку патологические изменения кишечной микрофлоры встречаются у 90% населения России, эти изменения сопровождаются множеством заболеваний и обладают некоторой специфичностью при каждом из них, а также непосредственно становятся фактором развития данных заболеваний — ожирения, сахарного диабета [8], неалкогольной жировой болезни печени [16], аутоиммунных заболеваний, системного атеросклероза и гипертонии [15], хронической болезни почек [7], бронхиальной астмы [11], заболеваний нервной системы (болезни Паркинсона, рассеянного склероза) [12].

В последних исследованиях можно встретить понятие «токсичность кишечного микробиома». Его применение основано на том факте, что микроорганизмы, населяющие кишечник, самостоятельно продуцируют метаболиты, часть которых никогда не синтезируется в организме человека и, соответственно, выступает как чужеродные, зачастую токсические субстанции. Данные метаболиты также могут встраиваться в химические реакции различных систем организма, изменяя таким образом метаболизм многих веществ и в том числе — детоксицирующие процессы. Кишечные метаболиты могут функционировать как сигнальные молекулы, что потенцирует провоспалительные и глюкогоноподобные эффекты [13], участвовать в энергетическом обмене, выступать в качестве витаминов [6], нейротрансмиттеров [14], метаболических ферментов [10]. Известно также, что в возникновении

эндогенной интоксикации не последнюю роль играет кишечный эндотоксин, который образуется при гибели грамотрицательной кишечной микрофлоры, в основном кишечной палочки. Избыточное поступление эндотоксина в кровь может происходить в результате повышения кишечной проницаемости (при дисбиозе, воспалении кишечной стенки) и других факторов. Интоксикация может быть взаимообусловлена феноменом бактериальной транслокации. Эндотоксин является естественным метаболитом и распознается толл-подобными рецепторами, реагирующими запуском воспалительной реакции [9].

Но в то же время не стоит забывать, что микрофлора кишечника обладает мощным детоксицирующим потенциалом. Известно, что сахаролитические бактерии вместе с неперевариваемыми углеводами формируют энтеросорбент с большой адсорбционной мощностью, который аккумулирует большую часть токсинов и удаляет их из организма вместе с кишечным содержимым, параллельно усиливая перистальтику кишечника. Нормальная микробиота обезвреживает многие токсические субстраты (нитраты, ксенобиотики, гистамин, мутагенные стероиды).

В связи с вышеперечисленным, явления дисбактериоза толстого кишечника и синдрома эндогенной интоксикации могут быть тесно взаимосвязаны и взаимообусловлены. Но в изученной нами литературе было обнаружено крайне мало сведений о влиянии изменений кишечной микрофлоры на развитие эндогенной интоксикации, и наоборот. Именно это и определило цель нашего исследования.

Цель

Определить степень эндогенной интоксикации по значению ГПИ у больных гастроэнтерологического стационара с дисбактериозом толстого кишечника

Материалы исследования

Истории болезней 188 пациентов, находящихся на лечении в гастроэнтерологическом стационаре с 2015 по 2018 год. Все они являлись жителями Астраханской области на протяжении последних 10 лет. Среди них 46,7% (88) мужчин и 53,3% (100) женщин. Средний возраст пациентов составил $46,9 \pm 14$. Пациенты нами были разделены на 3 возрастные группы: 1-я группа — 60 человек в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст составил 30 ± 6), 2-я группа — 100 человек в возрасте от 41 до 60 лет (средний возраст 49 ± 6), 3-я группа 28 человек, лица старше 60 лет, в которой средний возраст составил 68 ± 7 .

Методы исследования

1. Гематологический. Соответственно поставленной цели мы изучили степень выраженности эндогенной интоксикации у всех обследованных пациентов на основании вычисления гематологического показателя интоксикации (ГПИ) по Васильеву, включающего в себя соотношения различных форм лейкоцитов периферической крови, общего количества лейкоцитов и СОЭ. $ГПИ = ЛИИ * Кл * Ксоэ$, где ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации /Кальф-Калифа/, Кл — поправочный коэффициент на лейкоцитоз, Ксоэ — поправочный коэффициент на СОЭ. $ЛИИ = (4Ми + 3Ю + 2П + С) \times (Пл = 1) / (Мо + Л) \times (Э + Б + 1)$, где Ми — миелоциты, Ю — юные нейтрофилы, П — палочкоядерные нейтрофилы, С — сегментоядерные нейтрофилы, Пл — плазматические клетки, Мо — моноциты, Л — лимфоциты, Э — эозинофилы, Б — базофилы. За норму ГПИ приняты значения $ГПИ = 0,62 \pm 0,09$ (0,53–0,71). Значения выше нормы (более 0,71) и ниже нормы (менее 0,53) расценивались нами как патологические, т.к. снижение значений, учитываемых согласно предложенной формуле показателей, также отражает патологические сдвиги в организме, как и повышенные [4]. 2. Бактериологический (исследование микробиоценоза толстого кишечника).

Полученные результаты

Исследования состава кишечной микробиоты выявили максимальную выраженность ее патологических изменений в третьей возрастной группе: первая степень выраженности дисбактериоза кишечника у 28,6% (8 чел.), вторая степень — у 57,1% (16 чел.), и третья степень — у 14,3% (4 чел.).

Минимальные проявления дисбиотических нарушений отмечались во 2-й возрастной группе: 60% (60 чел.) с первой степенью выраженности дисбактериоза кишечника, 28% (28 чел.) со второй степенью и 12% (12 чел.) с третьей степенью.

В 1-й группе, наиболее молодой по возрасту, наблюдались промежуточные значения выраженности кишечного дисбактериоза: у 40% (24 пациентов) они соответствовали первой степени, у 46,7% (28 чел.) — второй степени, и у 13,3% (8 чел.) — третьей степени [5].

Изучение признаков эндогенной интоксикации выявило патологические отклонения показателя у подавляющего большинства пациентов (176 человек, что составило 93,6%).

Среднее значение ГПИ в первой группе равнялось $1,18 \pm 0,6$. Всего патологические ГПИ в данной группе были выявлены у 93,3% (14 чел.). Из них ГПИ выше нормальных значений выявлено в 73,4% случаев. Чаще все-

го они определялись у лиц с хроническим панкреатитом — 54,5%, хроническим гастродуоденитом — 54,5%, синдромом раздраженного кишечника — 27,3%.

ГПИ ниже нормальных значений был выявлен у 12 пациентов (20%). Все пациенты из данной группы лечились по поводу хронического гастродуоденита (100% пациентов). У 4 пациентов (6,7%), также лечившихся по поводу хронического гастродуоденита, значения ГПИ находились в пределах нормы.

Во второй возрастной группе среднее значение ГПИ по группе составило $1,76 \pm 0,9$. Отклонения в значениях ГПИ в данной группе выявлены у 92% (92 чел.). Из них ГПИ выше нормальных значений выявлены в 88% случаев. Чаще всего высокие показатели ГПИ в данной группе встречались у лиц с хроническим панкреатитом — 77,3%, хроническим гастродуоденитом — у 63,6%, хроническим колитом — 22,7%, синдромом раздраженного кишечника — 18,2%, хроническим холециститом — 13,6%. ГПИ ниже нормальных значений выявлен у 4% пациентов с диагнозом Хронический гастродуоденит. Показатель ГПИ в пределах нормальных значений был выявлен у 8% пациентов, которые проходили лечение по поводу хронического панкреатита с сопутствующим хроническим гастродуоденитом в 100% случаев.

Среднее значение ГПИ в 3-й группе оказалось повышенным у всех (100%) и равнялось $1,18 \pm 0,5$.

Далее мы сопоставили выраженность нарушений микрофлоры с отклонениями ГПИ. Однако полученные результаты показали, что наиболее значимые отклонения ГПИ, выявленные нами в средней возрастной группе (среднее значение ГПИ $1,76 \pm 0,9$) соответствовали наличию первой степени выраженности дисбактериоза кишечника у большего количества пациентов данной группы. В то время как наличие менее выраженных отклонений ГПИ в первой и третьей группе (среднее значение ГПИ $1,18 \pm 0,6$ (0,5)) соответствовали второй степени выраженности дисбиоза у большинства пациентов.

Для объяснения происхождения значительных отклонений ГПИ при умеренных нарушениях в микробиоте кишечника мы изучили наличие сопутствующей патологии у всех обследованных нами лиц как одной из вероятных причин отклонений ГПИ. В группе пациентов от 20 до 40 лет были зарегистрированы следующие сопутствующие заболевания: доброкачественные объемные образования почек, матки, печени; хроническая железодефицитная анемия, хронический бронхит в стадии ремиссии.

В возрастной группе от 41 до 60 лет нами выявлены наиболее тяжелая сопутствующая патология: ревмато-

идный артрит, болезнь Бехтерева, хронические дерматозы, хроническая ЖДА, симптоматическая артериальная гипертензия.

В третьей группе было выявлено наличие хронической патологии вне обострения: остеохондроз позвоночника, атеросклероз сосудов, хроническая анемия, сахарный диабет 2 типа компенсированный.

Выводы

Таким образом, нами выявлено, что признаки эндогенной интоксикации, проявляющиеся патологическим

отклонением ГПИ, присущи основному количеству (93,6%) больных с нарушенным составом кишечной микрофлоры. В то же время нами не найдено прямого соответствия между выраженностью эндотоксикоза и дисбактериоза кишечника. Это могло свидетельствовать о влиянии дополнительных факторов интоксикации у данных пациентов. Изучение спектра сопутствующей патологии дало основания предположить, что наличие наиболее тяжелой группы хронических заболеваний у пациентов третьей возрастной группы (от 41 до 60 лет) при имеющемся дисбиозе толстого кишечника привели к появлению признаков эндогенной интоксикации у данной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Копытова Т.В., Дмитриева О. Н., Химкина Л. Н., Пантелеева Г. А. Окислительная модификация белков и олигопептидов у больных хроническими дерматозами с синдромом эндогенной интоксикации // *Фундаментальные исследования*. — 2009. — № 6. — С. 25–29.
2. Кузнецов П.Л., Борзунов В. М. Синдром эндогенной интоксикации в патогенезе вирусного гепатита // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2013. — С. 44–50.
3. Павелкина В.Ф., Ласеева М. Г. Интоксикационный синдром и его коррекция при рецидивирующих стрептококковых ангинах // *Вестник оториноларингологии*. — 2012. — № 3. — С. 83–87.
4. Эсаулова Т. А. Патология работников газоперерабатывающего производства. Профилактика, эндоэкологическая реабилитация. Патогенетическая терапия. Устранение архаизмов. Новые принципы и методы.: монография / под. ред. Ю. М. Левина. — Москва: РУДН, 2014. — С. 173–186.
5. Эсаулова Т.А., Кочина И. И., Базаева О. В., Зязина Е. Н. Выраженность нарушений кишечной микробиоты в зависимости от возраста у пациентов гастроэнтерологического стационара // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки»*, — 2020. — № 3. — С. 191–194.
6. Biesalski H. K. Nutrition meets the microbiome: Micronutrients and the microbiota. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016, 1372, 53–64.
7. Cigarran Guldris, S.; Gonzalez Parra, E.; Cases Amenos, A. Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrologia* 2017, 37, 9–19.
8. Czech, M. P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat. Med.* 2017, 23, 804–814.
9. Kamp V.M., Leentjens J., Pillay J., Langreis J. D., De Kleyen S., Kox M., Netea M., Pikkers P., Koenderman L. Modulation of granulocyte kinetics by GM-CSF, IFN in a human LPS rechallenge model. *J. Leukoc. Biol.*, 2013, 3: 513–520 (doi: 10.1189/jlb.0213066).
10. Koppel, N.; Rekdal, V.M.; Balskus, E. P. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science* 2017, 356, 2770
11. Lau, W.L.; Vaziri, N. D. The Leaky Gut and Altered Microbiome in Chronic Kidney Disease. *J. Ren. Nutr.* 2017, 27, 458–461.
12. Rothhammer, Veit; Mascanfroni, Ivan D; Bunse, Lukas; Takenaka, Maisa C; Kenison, Jessica E et al. (2016) Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor // *Nature medicine*
13. Schertzer, J.D.; Tamrakar, A.K.; Magalhães, J.G.; Pereira, S.; Bilan, P.J.; Fullerton, M.D.; Liu, Z.; Steinberg, G.R.; Giacca, A.; Philpott, D.J.; et al. NOD1 Activators Link Innate Immunity to Insulin Resistance. *Diabetes* 2011, 60, 2206–2215.
14. Sharon, G.; Garg, N.; Debelius, J.; Knight, R.; Dorrestein, P.C.; Mazmanian, S. K. Specialized metabolites from the microbiome in health and disease. *Cell Metab.* 2014, 20, 719–730
15. Tang, W.H.W.; Wang, Z.; Shrestha, K.; Borowski, A.G.; Wu, Y.; Troughton, R.W.; Klein, A.L.; Hazen, S. L. Intestinal Microbiota-Dependent Phosphatidylcholine Metabolites, Diastolic Dysfunction, and Adverse Clinical Outcomes in Chronic Systolic Heart Failure. *J. Card. Fail.* 2015, 21, 91–96.
16. Wang, Z.; Properzi, C.; Liddle, C.; Melton, P.; Ariff, A.; O'Sullivan, T.; Sherriff, J.; Coulter, S.; Christophersen, C.; Morrison, M. Bile Acids, Hepatic Steatosis and Gut Microbiome in Patients Undergoing Dietary Intervention for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. In *Hepatology*; Wiley: Hoboken, NJ, USA, 2018; p. 972A.

© 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),

Шварц Роман Николаевич (romanshvartz@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»