

DOI: 10.34921/amj.2022.3.005

İbrahimov M.R., Sadıqov B.İ.

**DİAREYANIN ÜSTÜNLÜYÜ İLƏ KEÇƏN BAĞIRSAQ QICIQLANMASI SINDROMU
OLAN XƏSTƏLƏRDƏ YOĞUN BAĞIRSAĞIN DİVARYANI MİKROFLORASININ
VƏZİYYƏTİ***M.A.Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzinin Terapevtik Qastroenterologiya Şöbəsi,
Bakı, Azərbaycan*

Xülasə. Məqalədə ishalın üstünlüyü ilə keçən yoğun bağırsaq qıcıqlanması sindromu olan xəstələrdə divaryanı mikrofloranın tərkibi barədə məlumat əldə etmək məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir. Tədqiqat 18-64 yaş arasında olan 30 xəstə (19 kişi və 11 qadın, orta hesabla $42,3 \pm 4,7$ yaş) üzərində aparılıb. Bağırsaq qıcıqlanması sindromu diaqnozu Roma meyarlarının IV versiyası əsasında qoyulmuşdur. Bütün xəstələrə siqmayabənzər, köndələn çənbər və kor bağırsaq üzərindən pilləli biopsiya materialı götürülməsi ilə tamamlanan total kolonoskopiya aparılmışdır. Götürülmüş biopsiyalar əzildikdən sonra 0,1 ml 0,9% natrium-xlorid məhlulu ilə qarışdırılmış, bundan sonra 10^1 - 10^9 seriyalı seyrəltmələr hazırlanıb, müxtəlif qida mühitlərinə əkilmişdir. Divaryanı mikrofloranın tərkibinin patoloji dəyişiklikləri müayinə edilmiş pasiyentlərin 90 %-də aşkar edilmişdir. Bunlar arasında daha böyük tezliklə disbiozun II (40 %) və I (33,3 %) ağırlıq dərəcələrinə rast gəlinmişdir; III ağırlıq dərəcəli disbioz cəmi 26,6 % hallarda qeyd edilmişdir. Divaryanı mikrobiotanın indigen fraksiyasını formalaşdıran mikroorqanizmlərin orta konsentrasiyaları mədə-bağırsaq sisteminin patologiyası olmayan kontrol qrupunun göstəriciləri ilə müqayisədə statistik baxımdan etibarlı olaraq, daha aşağı göstəricilərlə səciyyələnmişdir: bifidobakteriyalar – $5,12 \times 10^6$ KFU/q, laktobakteriyalar – $3,87 \times 10^6$ KFU/q, bağırsaq çöpləri – $5,59 \times 10^7$ KFU/q. Şərti-patogen mikrofloranın müxtəlif nümayəndələrinin inkişafı bağırsaq qıcıqlanması sindromu olan xəstələrin 76,6 %-də müşahidə edilmişdir; əsasən kandida, proteus və qızılı stafilokokk kimi mikroorqanizmlərin sayı artmışdır.

Açar sözlər: qıcıqlanan bağırsaq sindromu, diareya, divaryanı mikroflora

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, диарея, пристеночная микрофлора

Keywords: irritable bowel syndrome, diarrhea, mucous microflora

Ибрагимов М.Р., Садыгов Б.И.

**СОСТОЯНИЕ ПРИСТЕНОЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА
У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА
С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ДИАРЕИ***Отделение терапевтической гастроэнтерологии Научного Центра Хирургии
им. акад. М.Топчибаева, Баку, Азербайджан*

Представлены результаты исследования, проведенного с целью получения сведений о составе мукозной микрофлоры толстого кишечника при наличии клинической формы синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи. В исследование были включены 30 пациентов, 19 мужчин и 11 женщин в возрасте от 18 до 64 лет, средний возраст $42,3 \pm 4,7$ года. Все обследуемые соответствовали Римским критериям синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра. Всем больным производилась тотальная колоноскопия со ступенчатой биопсией слизистой на уровне сигмовидной, поперечной ободочной и слепой кишки. Полученные биоптаты гомогенизировались в 0,1 мл 0,9% раствора хлорида натрия, после чего готовились серийные разведения 10^1 - 10^9 , которые затем засеивались на поверхность питательных сред. Нарушения в составе пристеночной микрофлоры были выявлены у 90 % обследованных. При этом наиболее часто диагностировали II и I степени дисбиоза (40 % и 33,3 % случаев соответственно), далее следовала III степень (26,6 %).

Средние концентрации микроорганизмов, формирующих индигенную фракцию пристеночной микробиоты толстого кишечника, имели достоверно более низкие значения по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе лиц без признаков патологии ЖКТ: бифидобактерии – $5,12 \times 10^6$ КОЕ/г, лактобактерии – $3,87 \times 10^6$ КОЕ/г, кишечная палочка – $5,59 \times 10^7$ КОЕ/г. Рост представителей условно-патогенной микрофлоры в группе больных с синдромом раздраженного кишечника в целом был зарегистрирован в 76,6 % случаев. Наиболее часто отмечалось повышение концентрации таких условно-патогенных микроорганизмов, как кандиды, протей и золотистый стафилококк.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное расстройство кишечника, при котором боль в животе или абдоминальный дискомфорт сочетаются с изменениями частоты и характера стула [1, 2]. В зависимости от симптоматики СРК подразделяют на три формы: с преобладанием диареи, с преобладанием запора и смешанную, для которой характерно чередование запора и поноса [3, 4]. На сегодняшний день имеется достаточно данных, свидетельствующих о важной роли дисбаланса кишечной микробиоты в формировании патогенетической основы СРК, включая иммунологические нарушения и минимальную воспалительную реакцию в слизистой кишечника [5-9]. Микробиота кишечника интегрируется в нормальное функционирование кишечника на различных уровнях, выступая одновременно в качестве причины и мишени нарушений моторики кишечника, чувствительности и нейроиммунной передачи сигналов, включая изменения слизистого барьера и экспрессии ряда рецепторов, а также дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [10]. Данные эффекты в значительной мере опосредуются нарушениями метаболизма короткоцепочечных жирных кислот [11]. В последние годы используется выражение “ось микробиота→кишечник→головной мозг”, подчеркивающее тесные функциональные связи составляющих ее компонентов [12]. При СРК имеет место снижение количества лактобацилл и бифидобактерий, повышение концентрации стрептококков, кишечной палочки и клостридий, а также преобладание аэробов по сравнению с анаэробами [10, 13]. Исследование, проведенное методом ПЦР в режиме реального времени, показало, что у больных СРК вне зависимости от клинической формы в слизистой прямой кишки существуют достоверные

различия по сравнению с группой здоровых добровольцев в содержании бактерий филотипов Firmicutes, Pseudobacteria, Actinobacteria: повышено содержание Faecalibacterium prausnitzii, понижена концентрация Streptococcus spp., Atopobium claster, Ralstonia spp. + Burkholderia spp. [14]. Концентрация представителей бактерий филотипа Bacteroidetes оказалась наиболее стабильной во всех отделах ЖКТ как у здоровых, так и больных СРК. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных СРК не был выявлен [3]. Синдром раздраженного кишечника чаще встречается у лиц с близкой степенью родства, схожесть состава кишечного микробиома которых, возможно, детерминируется генетически [15]. В то же время следует признать, что имеется недостаточно данных о степени специфичности дисбиотических расстройств при различных вариантах СРК, а также их непосредственной роли в формировании его клинических проявлений. Это диктует необходимость дальнейшего углубленного изучения состояния кишечной микробиоты при данной патологии с обращением особого внимания на пристеночную микрофлору как наиболее устойчивую к воздействию экзогенных модифицирующих факторов (особенности питания, лекарства и пр.).

Цель исследования – характеристика состава мукозной микрофлоры толстого кишечника при наличии клинической формы синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 30 пациентов, 19 мужчин и 11 женщин в возрасте от 18 до 64 лет, средний возраст $42,3 \pm 4,7$ года. Контрольную группу составили 40 человек, 24 мужчины и 16 женщин, в возрасте от 21 до 72 лет, средний возраст $46,8 \pm 3,9$ года, не имеющих жалоб со стороны системы органов пищеварения. Все обследуемые первой группы соответствовали Римским критериям синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра (рецидивирующие боли в животе, возникающие по меньшей мере 1 раз в неделю,

связанные с дефекацией, изменением частоты и формы стула на протяжении последних 3 месяцев). Наличие конкретной клинической формы СРК устанавливалось с учетом частоты актов дефекации (>25%) с измененной консистенцией стула по Бристольской шкале оценки формы стула. В качестве критерия диарейной формы принималось наличие 6-го и 7-го типов ("комочки кала с неровными краями кашицеобразной консистенции" и "водянистый либо полностью жидкий кал без твердых комочков"). Всем обследованным производилась тотальная колоноскопия со ступенчатой биопсией слизистой на уровне сигмовидной, поперечной ободочной и слепой кишки. Полученные биоптаты гомогенизировались в 0,1 мл 0,9% раствора хлорида натрия, после чего готовились серийные разведения 10^1 - 10^9 , которые затем засеивались на поверхность питательных сред (маннитоловый и 5 % кровяной агары, среды Эндо, Сабуро и др.). Концентрация микроорганизмов выражалась числом колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 г материала. Статистическая обработка данных осуществлялась параметрическими методами на основании определения величины критерия Стьюдента (t) и относительной погрешности измерения ($p < 0,05$).

Результаты исследования. Согласно результатам бактериологического исследования биоптатов слизистой толстой кишки, нарушения в составе пристеночной микрофлоры были выявлены у 27 пациентов с синдромом раздраженного кишечника, что составляло 90 % всех обследованных.

При анализе соотношения частоты встречаемости различных степеней тяжести дисбиоза наиболее часто диагностировали II и I степени (40,7 % и 33,3 % случаев соответственно), далее следовала III степень (25,9 %); IV степень дисбиоза в данной группе обследованных не выявлялась. Индекс степени тяжести кишечного дисбиоза, рассчитываемый как среднее арифметическое указанных трех степеней, выраженных в баллах, был равен 1,92. Показатели средних концентраций микроорганизмов, формирующих индигенную фракцию пристеночной микробиоты толстого кишечника, были таковы: бифидобактерии – $4,08 \times 10^6$

КОЕ/г, лактобактерии – $4,02 \times 10^6$ КОЕ/г, кишечная палочка – $3,58 \times 10^7$ КОЕ/г. Соотношения данных величин с таковыми в группе практически здоровых добровольцев представлены в табл. 1.

Как следует из данной таблицы, средние значения содержания указанных микроорганизмов в пристеночном биотопе толстого кишечника у пациентов с СРК имели достоверно более низкие значения по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе лиц без признаков патологии ЖКТ. При этом максимально выраженным был дефицит *Bifidobacterium* spp. (коэффициент относительного снижения $k = 1,22 \times 10^3$), несколько меньше – *Lactobacillus* spp. ($k = 9,06 \times 10^2$), а степень снижения суммарного количества *E. coli* являлась минимальной (8,7 раза). Сопоставление частоты встречаемости дефицита указанных микроорганизмов продемонстрировало корреляцию данного показателя с выраженностью снижения их абсолютных значений: бифидобактерии – 90 %, лактобактерии – 80 %, кишечная палочка – 60 % обследованных.

Рост представителей условно-патогенной микрофлоры в группе больных с синдромом раздраженного кишечника в целом был зарегистрирован в 76,6 % случаев. Наиболее часто отмечалось повышение концентрации таких условно-патогенных микроорганизмов, как кандиды, протей и золотистый стафилококк. В 63,3 % случаев выявлялся рост сразу нескольких групп условно-патогенных микроорганизмов. Выраженность и частота обнаружения роста атипичных штаммов *Escherichia coli*, таких как лактозонегативные и гемолизующие, в целом коррелировали с аналогичными показателями для условно-патогенной микрофлоры.

Таблица 1. Средние значения численности представителей индигенной флоры в пристеночном биотопе толстого кишечника пациентов с синдромом раздраженного кишечника и здоровых людей

Показатель	Пациенты с СРК	Здоровые добровольцы
Общее количество кишечных палочек	$3,58 \pm 0,26 \times 10^7$ КОЕ/г*	$3,12 \pm 0,85 \times 10^8$ КОЕ/г
Бифидобактерии	$4,08 \pm 1,97 \times 10^6$ КОЕ/г*	$4,98 \pm 1,12 \times 10^9$ КОЕ/г
Лактобактерии	$4,02 \pm 0,42 \times 10^6$ КОЕ/г**	$3,65 \pm 0,69 \times 10^9$ КОЕ/г

Примечание: уровень значимости показателей по сравнению с результатами практически здоровых добровольцев: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$

При сопоставлении картины пристеночного микробиома в различных отделах толстого кишечника выявлены достоверные различия в содержании лактобактерий и кишечной палочки. Так, их содержание было максимальным на уровне сигмовидной кишки, составляя $5,2 \times 10^6$ КОЕ/г и $7,76 \times 10^7$ КОЕ/г соответственно, и прогрессивно уменьшалось по мере перехода к проксимальным отделам толстого кишечника ($2,54 \times 10^6$ КОЕ/г для лактобацилл и $3,42 \times 10^7$ КОЕ/г для кишечной палочки). Похожая тенденция была констатирована и для условно-патогенных микроорганизмов, в частности, концентрации дрожжевых грибов рода *Candida* и микроорганизмов рода *Proteus* были минимальными в биоптатах, полученных из слепой кишки, составляя $8,17 \times 10^2$ КОЕ/г и $1,54 \times 10^4$ КОЕ/г соответственно.

Выводы

1. У подавляющего большинства (90 %) больных синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи выявляются нарушения состава пристеночной микрофлоры толстого кишечника с доминированием (в 40 % случаев) II степени тяжести дисбиоза;
2. Средние концентрации бифидобактерий, лактобактерий и типичных штаммов кишечной палочки в пристеночном биотопе толстого кишечника у пациентов с диарейной формой СРК имеют достоверно более низкие значения по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе лиц без признаков патологии ЖКТ;
3. У 76,6 % больных с диарейной формой СРК отмечается рост условно-патогенной микрофлоры пристеночного муцина толстого кишечника; наиболее часто выявляются кандиды, протей и золотистый стафилококк.

ЛИТЕРАТУРА

1. El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome // *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 7; 21(25): 7621–7636.
2. Devanarayana N. M., Rajindrajith S. Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities // *World J Gastroenterol*. 2018 Jun 7; 24(21): 2211–2235.
3. Лоранская И. Д., Болдырева М. Н., Лаврентьева О. А. Состав мукозной микрофлоры желудочно-кишечного тракта при синдроме раздраженного кишечника // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013. № 3. С. 15-22 [Loranskaya I. D., Boldyreva M. N., Lavrent'yeva O. A. Sostav mukoznoy mikroflory zheludochno-kishechnogo trakta pri sindrome razdrzhennogo kishechnika // *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2013. № 3. S. 15-22].
4. Enck P., Aziz Q., Barbara G. et al. Irritable bowel syndrome // *Nat Rev Dis Primers*. Author manuscript; available in PMC 2016 Aug 26. Published in final edited form as: *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16014.
5. Белоус С. С., Халиф И. Л., Коренева Т. К. и др. Состав кишечной микрофлоры, иммунный статус и психосоматические особенности у пациентов с синдромом раздраженного кишечника // *Доктор.Ру*. 2015. № 2-2 (103). С. 39-39a [Belous S. S., Khalif I. L., Koreneva T. K. i dr. Sostav kishhechnoy mikroflory, immunnyy status i psikhosomaticheskiye osobennosti u patsiyentov s sindromom razdrzhennogo kishechnika // *Doktor.Ru*. 2015. № 2-2 (103). S. 39-39a].
6. Плотникова Е. Ю., Захарова Ю. В., Сухих А. С., Грачева Т. Ю. Синдром раздраженного кишечника и его связь с кишечной микрофлорой // *Медицинский совет*. 2017. № 5. С. 85-92 [Plotnikova Ye. YU., Zakharova YU. V., Sukhikh A. S., Gracheva T. YU. Sindrom razdrzhennogo kishechnika i yego soyedineniye s kishhechnoy mikrofloroy // *Meditinskiy sovet*. 2017. № 5. S. 85-92].
7. Полуэктова Е. А., Кучумова С. Ю., Шифрин О. С. и др. Патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и возможности их коррекции // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014. Т. 24. № 3. С. 89-97 [Poluektova Ye. A., Kuchumova S. YU., Shifrin O. S. i dr. Patogeneticheskoye znacheniye vozniknoveniya izmeneniy mikroflory u bol'nykh s sindromom razdrzhennogo kishechnika i svoystvami ikh korrektsii // *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014. T. 24. № 3. S. 89-97].
8. Moloney R. D., Johnson A. C., O'Mahony S. M. et al. Stress and the Microbiota–Gut–Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome // *CNS Neurosci Ther*. 2016 Feb; 22(2): 102–117.
9. Zyoud S. H., Smale S., Waring W. S. et al. Global research trends in the microbiome related to irritable bowel syndrome: A bibliometric and visualized study // *World J Gastroenterol*. 2021 Apr 7; 27(13): 1341–1353.
10. Distrutti E., Monaldi L., Ricci P., Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies // *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 21; 22(7): 2219–2241.

11. Stepanov Yu. M., Budzak I. Ya., Klenina I. A. Characteristics of the gut microbiota and the content of short-chain fatty acids in patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2019. T. 53. № 3. С. 178-181.
12. Kennedy P. J., Cryan J. F., Dinan T. G., Clarke G. Irritable bowel syndrome: A microbiome-gut-brain axis disorder? // *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 21; 20(39): 14105–14125.
13. Pietrzak A., Skrzydło-Radomańska B., Mulak A. et al. Guidelines on the management of irritable bowel syndrome: In memory of Professor Witold Bartnik // *Prz Gastroenterol*. 2018; 13(4): 259–288.
14. Лаврентьева О. А. Особенности микрофлоры желудочно-кишечного тракта при различных клинических формах синдрома раздраженного кишечника // автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Рос. мед. акад. последиплом. образования МЗ РФ. Москва, 2013 [Lavrent'yeva O. A. Osobennosti mikroflory zheludochno-kishechnogo trakta pri poyavlenii razlichnykh form sindroma razdrazhennogo kishechnika // Avtoreferat dis. ... kandidata vysshikh nauk / Ros. med. akad. poslediplom. obrazovaniya MZ RF. Moskva, 2013].
15. Bhattarai Y., Muniz Pedrogo D. A., Kashyap P. C. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017 Jan 1; 312(1): G52–G62.

Ibrahimov M.R., Sadigov B.I.

THE STATE OF THE PARIETAL MICROFLORA OF THE LARGE INTESTINE IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME AND WITH DIARRHEA PREVALENCE

*Scientific Center of Surgery after Akad. M.Topchibashev,
Department of Therapeutic Gastroenterology, Baku, Azerbaijan*

Summary. The article presents the results of a study conducted to obtain information about the composition of the mucosal microflora of the large intestine in the presence of a clinical form of irritable bowel syndrome with a predominance of diarrhea. The study included 30 patients, 19 men and 11 women, aged 18 to 64 years, with a mean age of 42.3 ± 4.7 years. All subjects met the Rome criteria for irritable bowel syndrome, version IV. All patients underwent total colonoscopy with stepwise biopsy of the mucosa at the level of the sigmoid, transverse colon and cecum. The obtained biopsies were homogenized and mixed with 0.1 ml of 0.9% sodium chloride solution, and then serial dilutions 10^1 - 10^9 were prepared and inoculated on the surface of the different nutrients. Disturbances in the composition of the parietal microflora were detected in 90% of the examined. In this case, the most often diagnosed II and I degrees of dysbiosis (40% and 33.3% of cases, respectively), followed by the III degree in 26.6% of cases. The average concentrations of microorganisms that form the indigenous fraction of the parietal microbiota of the large intestine had significantly lower values compared to those in the control group of individuals without signs of gastrointestinal tract pathology: bifidobacteria - 5.12×10^6 CFU/g, lactobacilli - 3.87×10^6 CFU/g, *Escherichia coli* - 5.59×10^7 CFU/g. The growth of opportunistic microflora representatives in the group of patients with irritable bowel syndrome as a whole was recorded in 76,6 % of cases. The most frequently observed increase in the concentration of opportunistic microorganisms such as *Candida*, *Proteus* and *Staphylococcus aureus*.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Ибрагимов Мурад Рагим оглы (İbrahimov Murad Rəhim oğlu); M.A.Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzi

E-mail: doctor.murad84@mail.ru