Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«МАЙКОПСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

ТЛЮСТАНГЕЛОВА РОЗА КАЗБЕКОВНА

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ

3.1.22.Инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор Пшеничная Н.Ю.

Майкоп
2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 14
ГЛАВА I. ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА 14
1.1. Структура ОКИ в XXI веке 14
1.2. Причины развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника 18
ГЛАВА II. РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ФОРМИРОВАНИИ ПОСТИНФЕКЦИОННОГО СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА 22
2.1. Роль общих липидов и фосфолипидов в патогенезе кишечных инфекций 22
2.2. Короткоцепочечные жирные кислоты как медиаторы физиологических и патологических процессов в организме 26
2.3. Лабораторные методы оценки воспалительных процессов в кишечнике 33
2.4. Прогнозирование развития синдрома раздраженного кишечника 37
2.5. Использование метабиотиков для профилактики постинфекционного синдрома раздраженного кишечника 40
СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 44
ГЛАВА III. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 44
3.1. Дизайн исследования 44
3.2. Характеристика клинических групп 47
3.3. Методы исследования 53
ГЛАВА IV. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОКИ В РЕСПУБЛИКЕ АДЫГЕЯ 58

ГЛАВА V. НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ И ИХ ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ 66
ГЛАВА VI. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТИНФЕКЦИОННОГО СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ 81
ГЛАВА VII. ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНУЛИНА И МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ 93
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 105
ВЫВОДЫ 128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 129
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 130
Список сокращений 151

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

В настоящее время острые кишечные инфекции (ОКИ) входят в число ведущих проблем здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах, уступая по ежегодно регистрируемой заболеваемости лишь группе острых респираторных вирусных инфекций. Во всем мире каждый год заболевают ОКИ разной этиологии свыше 2-х миллиардов человек [103, 120]. Заболеваемость в государствах Евросоюза достигает 150-250 случаев на 100 тысяч населения [120]. В Российской Федерации ежегодно фиксируется свыше 400 случаев ОКИ на 100 000 населения. При таких показателях заболеваемости больше 60% всех случаев ОКИ остаются этиологически нерасшифрованными [52, 70].

В общеклинической практике ОКИ является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью даже у взрослых, среди которых 85% случаев приходится на людей старше 65 лет [108]. Ежегодно от этой группы инфекционных диарей умирают 1,3-2,5 млн человек [74]. В то время как в развитых странах пик заболеваемости инфекционной диареей приходится на детей до 5 лет, а тяжелые случаи, приводящие к госпитализации и заканчивающиеся летальным исходом, преимущественно отмечены у пожилых пациентов [120]. По сведениям Росстата, ежегодно около 0,05-0,1% случаев ОКИ завершаются летальным исходом [79].

Ускорение миграционных процессов и туризма в мире, изменение характера пищи, способов ее приготовления, изменение условий ее сбыта и хранения, использование в сельскохозяйственной отрасли антибиотиков, а также и многое другое привело к сдвигу микробиоты кишечника, усилению патогенных свойств микробов, возникновению у микроорганизмов перекрестной резистентности к антимикробным препаратам [16]. Так, например, условно-патогенные энтеробактерии (УПЭБ), считавшиеся ранее комменсалами, сейчас

все чаще рассматриваются в качестве одних из возбудителей диарей инфекционного генеза [49, 99].

Частое безосновательное применение антибиотиков при многих инфекционных нозологиях, в том числе и ОКИ, способствует не только пролангации заболевания [26], но и прогрессированию, или же возникновению воспалительных заболеваний пищеварительной системы, повышению устойчивости к антимикробным средствам условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, дисфункции иммунной системы и снижению колонизационной устойчивости микробиома кишечника [39, 111].

Частое и беспочвенное проведение антибактериальной терапии в период пандемии COVID-19 только усугубило широкое распространение в популяции дисбиотических нарушений кишечной микрофлоры и привело к смене превалирующих ранее этиологических агентов ОКИ и вовлечению в инфекционный процесс собственной микрофлоры кишечника [132].

Согласно исследованиям Rodriguez L.A. et al. (2006), острые кишечные инфекции бактериальной этиологии (ОКИБЭ) увеличивают риск развития синдрома раздраженного кишечника (СРК) в два раза по сравнению с общей популяцией. Также известно, что ОКИ увеличивают вероятность воспалительных заболеваний пищеварительного тракта, связанных с метаболическим синдромом, обусловленных нарушениями микробиоценоза [84, 154] и изменения психического статуса увеличивают риск его развития [156]. Schwille Kiuntke J. et al. (2017), наблюдая реконвалесцентов сальмонеллеза и кампилобактериоза в течение 10 лет, установили, что постинфекционный синдром раздраженного кишечника (ПИСРК) развивается у 10%, перенесших эти инфекции [150]. Во многих исследованиях показано, что повышение риска развития ПИСРК наблюдается при более тяжелом и затяжном течении ОКИБЭ [169].

Степень разработанности темы исследования

Известны лишь единичные работы по проведению исследований липидного профиля при ОКИ. Анализ изменений соотношения отдельных фракций

общих липидов и фосфолипидов (ФЛ) свидетельствуют о том, что липидный обмен у пациентов с ОКИБЭ может оказать значительное влияние не только на оценку тяжести заболевания, но и на прогноз возможных осложнений и развитие последствий инфекционного процесса [47]. На сегодняшний день научные сведения о липидном обмене у пациентов с ОКИБЭ, а также о влиянии его изменений на риск возникновения ПИСРК малочисленны.

Некоторые исследователи считают, что одной из причин возникновения ПИСРК после ОКИБЭ является, вероятно, изменение состава микробиоты кишечника после перенесенного заболевания, что может привести к изменению спектра короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) или снижению их содержания в кишечнике [113]. Это наблюдение указывает на возможное нарушение процесса обмена веществ и подчеркивает важность изучения влияния микробиоты на обмен жиров в организме [150].

Имеются данные о позитивных результатах применения препаратов, содержащих КЦЖК, а именно, масляную кислоту, для лечения СРК [118]. На сегодняшний день в ряде исследований продемонстрирована эффективность соли масляной кислоты - бутирата кальция - в сочетании с пребиотиком инулином в снижении выраженности клинических проявлений СРК [69, 41]. Тем не менее оценка эффективности этих препаратов для профилактики развития ПИСРК не проводилась.

Своевременное прогнозирование риска развития ПИСРК у больных с ОКИБЭ на основе изменений в липидном спектре позволит применять профилактическую терапию препаратами на основе КЖК для снижения риска его возникновения в будущем.

Цель исследования

Оптимизация терапии больных с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии на основе патогенетической оценки нарушений липидного обмена и их влияния на исход заболевания.

Задачи исследования:

1. Уточнить структуру острых кишечных инфекций и дать оценку заболеваемости бактериальными кишечными инфекциями в республике Адыгея.

2. Оценить показатели липидного и фосфолипидного спектра сыворотки крови и КЦЖК в кале у пациентов с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии и определить их прогностическое значение в течении и исходе ОКИБЭ.

3. Определить предикторы синдрома развития ПИСРК на основе выявленных нарушений липидного и фосфолипидного спектра у больных с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии и разработать на этой основе прогностическую модель и метод прогнозирования риска его развития.

4. Оптимизировать терапию кишечных инфекций бактериальной этиологии на основе выявленных нарушений липидного и фосфолипидного спектра с использованием препарата, содержащего масляную кислоту и инулин для улучшения исхода заболевания.

Научная новизна исследования

1. Показано комплексное нарушение липидного обмена при острых кишечных инфекциях бактериальной этиологии.

2. Установлена патогенетическая значимость и особенности нарушений липидного обмена в острый период кишечных инфекций бактериальной этиологии при последующем развитии постинфекционного синдрома раздраженного кишечника.

3. Определены предикторы развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника на основе показателей липидного и фосфолипидного спектра сыворотки крови в остром периоде бактериальных кишечных инфекций.

4. Показана взаимосвязь между маркерами кишечного воспаления в крови и копрофильтрате, нарушением липидного обмена и риском развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника при острых кишечных инфекциях бактериальной этиологии.

5. Предложено и патогенетически обосновано применение препарата, содержащего масляную кислоту и инулин, для профилактики синдрома раздраженного кишечника у пациентов с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии, имеющих высокий риск его развития

Теоретическая и практическая значимость

Выработана новая концепция системного подхода к оценке показателей липидного обмена в остром периоде кишечных инфекций бактериальной этиологии для прогнозирования риска развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника и его медикаментозной профилактики.

Научно обоснована и испытана в клинической практике прогностическая модель риска развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника у пациентов с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии. На основе прогностической модели разработан способ прогнозирования риска его развития и онлайн-калькулятор, базирующийся на доступных в рутинной практике параметров липидного спектра крови и биохимических показателей.

Предложен метод профилактики постинфекционного синдрома раздраженного кишечника у пациентов с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии, основанный на дополнительном применении масляной кислоты в сочетании с инулином у лиц с предикторами высокого риска его развития. Показана клиническая и патогенетическая эффективность предлагаемого метода.

Методология и методы исследования

Исследование основывалось на поставленной цели и вытекающих из нее задачах. Для достижения этой цели использованы данные статистики Роспотребнадзора по Республике Адыгея (форма №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»), а также анализ историй болезни пациентов с острыми кишечными инфекциями бактериальной природы, находившихся на стационарном лечении. Кроме того, у пациентов в процессе заболевания дополнительно оценивались параметры липидного обмена и маркеры кишечного воспаления. Выявлялись нарушения липидного обмена в остром периоде болезни, их взаимосвязь с риском развития синдрома раздраженного кишечника в период последующего наблюдения за реконвалесцентами, проводилась оптимизация терапии, направленная на коррекцию выявленных нарушений.

Все полученные результаты проанализированы с применением современных методов статистического анализа, в том числе с использованием разработанных прогностических моделей, и описаны в главах собственных исследований. Сформированы выводы и даны практические рекомендации, обозначены перспективы последующей разработки темы.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В период с 2017 по 2023г. заболеваемость ОКИ в республике Адыгея варьировала от 76,8 до 309,8 на 100 000 населения и была на 29-56% меньше в сравнении с аналогичным показателем в РФ. ОКИ установленной этиологии в республике Адыгея составили не более 38,1%, наименьшая частота верификации (7,0-16,3%) пришлась на 2020-2022 гг. Удельный вес ОКИБЭ варьировал от 29,7% до 84,6% среди всех ОКИ с установленным возбудителем. У взрослых пациентов преобладала S. enteritidis.

2. Липидный и фосфолипидный спектр сыворотки крови у большинства пациентов с ОКИБЭ в разгаре болезни характеризовался повышением уровня триглицеридов, фосфатидилхолина, лизофосфатидилхолина и снижением фосфатидилэтаноламина, а также уменьшением содержания в кале

КЦЖК. Частота развития ПИСРК после ОКИБЭ составила 28%. Среди этих пациентов преобладали лица мужского пола, наблюдались большая продолжительность болей в животе, более высокие показатели общего холестерина, триглицеридов, аполипопротеина В, липопротеинов низкой плотности, фосфатидилхолина и более низкие – фосфатидилэтаноламина, а в копрофильтрате – масляной и уксусной кислот по сравнению с пациентами без его развития.

3. Предикторами развития ПИСРК является повышение выше определенного уровня общего холестерина, триглицеридов, фосфатидилхолина и снижение фосфатидилэтаноламина. Прогностическая модель на основе этих предикторов позволяет прогнозировать риск его развития с вероятностью 94%. Способ прогноза риска развития ПИСРК на основе доступных в практике параметров липидного спектра и биохимических показателей (триглицеридов, общего холестерина и мочевины), определенных в сыворотке крови в разгаре болезни у больных с ОКИБЭ, позволяет с такой же вероятностью прогнозировать риск его развития.

4. Применение инулина в сочетании с масляной кислотой в остром периоде у пациентов с ОКИБЭ, имеющими высокий риск развития ПИСРК, ведет к более быстрому нивелированию маркеров воспаления в крови и копрофильтрате и позволяет улучшить исход этих заболеваний в виде снижения шансов развития ПИСРК в 38,5 раз.

Личное участие автора

На всех этапах исследования участие автора выражалось в разработке дизайна исследования, определении групп пациентов с учетом критериев включения/исключения, ведении пациентов и их последующем проспективном наблюдении.

При подготовке материалов диссертационного исследования автор принимала участие в описании полученных результатов в различных главах, участвовала в проведении статистической обработки данных и их толковании, включая анализ научной и практической значимости. Также роль диссертанта

заключалась в формулировании обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций на основе полученных данных.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертационной работы внедрены:

1. Предложенный метод терапии ОКИБЭ, а также способ прогнозирования высокого риска развития СРК внедрены в качестве дополнения к стандартам диагностики и лечения больных:

− в лечебную работу отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Адыгея «Адыгейская республиканская клиническая инфекционная больница»;

− в учебный процесс кафедры инфекционных болезней, дерматовенерологии и фтизиатрии Медицинского института ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет».

2. Получен патент №2017128252 «Способ прогнозирования риска развития синдрома раздраженного кишечника у больных после перенесенной острой диареи бактериальной этиологии и выбора тактики лечения» с приоритетом от 03.05.2023.

3. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ПЭВМ «Прогноз риска развития синдрома раздраженного кишечника после перенесенной острой кишечной инфекции бактериальной этиологии» № 2023660813 от 24.05.2023.

Степень достоверности и апробация результатов

Репрезентативная выборка дала возможность получения достоверных результатов при проведении исследования. Применялись современные, адекватные поставленным задачам и информативные методы исследования, а также методы статистического анализа полученных данных. Программа IBM SPSS Statistics 26 использовалась при выполнении статистической оценки изучаемого материала.

Основные материалы работы изложены и обсуждены на:

1. XII Ежегодном Всероссийском интернет-конгрессе по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: диагностика, лечение и профилактика», Москва 7-9 сентября 2020 года;
2. International Congress on Infectious Diseases 2022 (“ICID KL 2022”), Kuala Lumpur, Malaysia. November 17-20, 2022;
3. XV Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского, Москва, 27-29 марта 2023 года;
4. XVI Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского, Москва, 25-27 марта 2024 года.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 3.1.22. Инфекционные болезни как области клинической медицины, изучающей этиопатогенетические и клинические особенности, подходы к диагностике, лечению и прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности, острых кишечных инфекций бактериальной этиологии. Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 2, 4, 7 паспорта научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 12 научных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, 5-х глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического

указателя, содержащего 103 отечественных и 75 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 17 рисунками, 3-мя клиническими примерами.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГЛАВА I. ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

1.1. Структура ОКИ в XXI веке

Острые кишечные инфекции объединяют широкий спектр инфекционных заболеваний с фекально-оральным механизмом передачи, вызванных как патогенными бактериями (например, сальмонеллы, холерные вибрионы, шигеллы, патогенные штаммы эшерихии и другие), так и энтеробактериями, относящимися к условно-патогенным микроорганизмам (например, протеи, клебсиеллы, лактозонегативные эшерихии, клостридии и другие), вирусами (норо-, рота-, энтеро-, норо-, астро- и аденовирусы), а также простейшими организмами (амебы, криптоспоридии, балантидии и другие) [16].

ОКИ являются одним из главных факторов заболеваемости и смертности во всем мире. Ежегодно на земном шаре регистрируется около 2,4 миллионов этих заболеваний, 1,4 миллиона из которых заканчиваются летальным исходом. На глобальном уровне ОКИ являются причиной смерти 2,3% больных. Каждый год ОКИ заболевает каждый 4-й житель Земли. Большинство случаев заболеваний и летальных исходов приходится на детей [175]. В последние годы в экономически развитых странах наблюдалось снижение частоты встречаемости ОКИБЭ и доминирование ОКИ вирусной этиологии, тогда как в странах с низким и средним уровнем экономического развития кишечные инфекции бактериального происхождения остаются доминирующими. Тем не менее у 30-60% случаев возбудитель заболевания уточнить не удается, что снижает необходимость в проведении этиотропной терапии [95]. Кроме того, среди микроорганизмов, вызывающих острые кишечные инфекции, могут быть как патогенные, так и условно-патогенные бактерии, что требует применения разнообразных подходов к лечению [145].

В последние годы (2011-2022) в Российской Федерации заболеваемость ОКИ составляла от 403 до 550 на 100 000 населения, имея тенденцию к снижению в период пандемии COVID-19 и последующему повышению после ее окончания, не превышая среднемноголетних показателей (555,4 на 100 000). Заболеваемость ОКИ неустановленной этиологии варьировала от 278,0 до 350,0 на 100 000 населения, составляя в разные годы от 63 до 69% от всех случаев ОКИ. Экономический ущерб от ОКИ неустановленной этиологии более чем в 4 раза превысил таковой от ОКИ, вызванных установленными возбудителями. Наиболее высокая доля ОКИ неустановленной этиологии (90% и более) отмечалась в Чеченской Республике (99,3%), Карачаево-Черкесской Республике (97,5%), Владимирской области (97,3%), Республике Адыгея (94,2%) и ряде других, что свидетельствует о недостаточном уровне внедрения современных молекулярно-генетических методов лабораторной диагностики, ориентированной на верификацию возбудителя [68]. Наиболее высокий уровень этиологической расшифровки диагноза (50% и более) был достигнут в Калининградской (66,0%), Вологодской (61,8%), Белгородской (58,0%) областях [70].

Тем не менее, по мнению экспертов, реальное количество заболевших ОКИ в Российской Федерации превышает официальные статистические данные в 3-4 раза [50]. Это обусловлено значительной частью легких и стертых форм заболеваний, лечение которых нередко осуществляется на дому самостоятельно. Начиная с 2012 года в структуре ОКИ с установленным возбудителем преобладают вирусные патогены. Бактериальные патогены составляют от 22% до 38%, среди которых наибольший удельный вес (до 40-50%) приходится на *Salmonella spp* [83].

Таким образом, фактическое количество заболевших острыми кишечными инфекциями остается стабильным, без значительной тенденции к снижению. Из общего числа ОКИ примерно 70% заболевших приходится на детей до 17 лет. У детей перенесенная ОКИ часто ведет к возникновению стойкого дисбиоза кишечника, возникновению хронических заболеваний ЖКТ,

различным нарушениям иммунной системы, ведущим к частым ОРВИ и другой патологии [27]. У взрослых же ОКИ нередко приводит не только к обострению имеющихся заболеваний ЖКТ, но и прогрессированию другой коморбидной патологии, а также появлению ПИСРК [107, 27].

Усиление интернациональных. миграционных и туристических потоков, изменение качества питания, процесса приготовления пищи, различные условия хранения и транспортировки пищевых продуктов влияют на эпидемический процесс и изменение клинической картины кишечных инфекций [119, 112]. Такая глобализация питания приводит к изменениям микробиоты кишечника у людей. Изменение вирулентности и резистентности определенных групп бактерии создает условия для роста патогенов с множественной устойчивостью к антибактериальным средствам [60].

Структура ОКИ среди взрослых пациентов за последние годы претерпела значительные изменения, что связано со множеством факторов. На ухудшение состояния микробиоты оказывает влияние урбанизация. изменения экосистем в природе, рост антимикробной устойчивости, подавляющие имунный ответ организма. Утрачивается ведущая роль патогенных энтеробактерий, возрастает эпидемиологическое значение условно-патогенной микрофлоры, включая УПЭБ, а также вирусов, тропных к эпителию кишечника [119, 60]. Таким образом меняются доминирующие патогены и, соответственно, особенности клиники и последствий, перенесенных ОКИ тоже.

УПЭБ – комменсалы, входящие в состав нормальной микрофлоры кишечника (Klebsiella spp., Proteus spp., Citrobacter spp., Enterobacter spp. и др.) все чаще вовлекаются в инфекционный процесс и расцениваются как как этиопатогены [9], демонстрирующие в большинстве случаев мультирезистентность к используемым антибиотикам первого ряда [16, 59].

Одной из ведущих причин смены доминирующих ранее патогенов, вызывающих ОКИ, является дисбиоз кишечника. Угнетение активности врожденных факторов иммунитета в кишечнике вследствие колонизационной резистентности ведет к транслокации токсинов энтеробактерий через стенку

кишечника и развитию хронического системного воспаления в ЖКТ. Это способствует росту хронических заболеваний кишечника, возникновению или прогрессированию метаболических нарушений в организме человека, развитию аутоиммунной патологии [25, 15, 86].

Снижение встречаемости классических возбудителей ОКИ бактериальной этиологии способствует росту ОКИ, обусловленных вирусными возбудителями. Вирусные диареи, характеризующиеся преимущественно поражением ЖКТ, относятся такие вирусы, как энтеровирусы, ротавирусы, норовирусы, кишечные аденовирусы преимущественно серотипов 40 и 41, астровирусы [75]. Вирусы – возбудители ОКИ не так, как бактерии, требовательны к факторам передачи и достаточно устойчивы во внешней среде, стали доминировать в качестве этиологического агента ОКИ в последние десятилетия. Дети первых лет жизни являются наиболее уязвимыми к вирусным диареям. Согласно статистическим исследованиям, с вирусным поражением связывают до 50-70% ОКИ в детском возрасте [18]. Вирусная этиология ОКИ у взрослых подтверждается более, чем в 40% случаев всех острых диарей установленной этиологии [109].

Лечение ОКИ проводится в основном врачами, работающими с детьми. В результате значительно снизилось внимание врачей к проблемам ОКИ и их отдаленным последствиям среди взрослого контингента [128, 37].

Доля взрослых пациентов с ОКИ установленной этиологии в 2022-2023 гг., согласно сводным данным Роспотребнадзора, составила 15,2-19,5%. Кишечные же инфекции с неустановленным возбудителем регистрировались в 25,5-34,4% случаев [70].

Следовательно, заболеваемость ОКИ в последние десятилетия остается на стабильном уровне, имея тенденцию к незначительному снижению.

Также, как организм ребенка еще с не сформировавшейся иммунной системой, организм взрослого человека в связи с наличием у большинства различной коморбидной патологии подвержен риску, как тяжелого течения заболевания, так и возникновению долговременных последствий. ОКИ у взрослых

людей может послужить триггером для возникновения хронической патологии как пищеварительного тракта, так и других органов и систем, усугубления сопутствующей патологии нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем, особенно в пожилом возрасте [29, 28, 176, 177, 134].

В связи с этим научно-практические аспекты ОКИ у взрослых, в том числе аспекты терапии, ориентированные на предотвращение долговременных последствий этих заболеваний, не потеряли своей актуальности и на сегодняшний день.

1.2. Причины развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника

ОКИ, занимающие второе место среди инфекционной патологии, нередко завершаются развитием ПИСРК. Но, детали патогенеза данного процесса остаются мало освещенными. Отдаленные изменения в кишечнике при ПИСРК сопровождаются отклонениями в нормальной микрофлоре кишечника и ассоциированного с ним метаболического синдрома.

Римские критерии IV пересмотра (2016 г.) определяют СРК как комплекс функциональных расстройств кишечника, который включает изменение моторики, дисфункцию иммунной системы, отклонения в микробиоме кишечника, сенсорно-моторную дисфункцию, нарушение функционирования связи «кишечник-мозг». Необходимо выделить, что эти отклонения могут быть представлены в разных формах и иметь разную степень выраженности. В соответствии с этим определением изменение микробиоты кишечника является новым звеном в патофизиологии СРК.

Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.), диагноз ПИСРК ставится после перенесенной ОКИБЭ при наличии клинических симптомов общей продолжительностью не меньше 6 месяцев до установления диагноза, которые характеризуются повторяющимися болями в животе, продолжающимися не меньше 1 суток в течение 7 дней, за последние 12 недель, связанные с двумя и более критериями: дефекацией; изменением повторяемости и формы

стула при отсутствии органических факторов для их возникновения и отсутствии «симптомов тревоги» [85, 6]. Постановка диагноза основывается на четырех составляющих: жалобах, анамнезе болезни, физикальном обследовании, включающем осмотр перианальной области и трансректальное пальцевое исследование хирургом. Для диагностики применяются общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), уровень С-реактивного белка (СРБ), биохимические анализы крови (включая общий белок, мочевину, глюкозу, функциональные пробы печени: общий билирубин, АлАт, АсАт, амилазу), показатели тиреотропного гормона (ТТГ) и бактериологическое исследование кала на патогенные энтеробактерии, результатах копрограммы и обследование на скрытую кровь, консультации гастроэнтеролога, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) и при наличии клинических показаний – результатах эндоскопических методов исследования [85, 6].

Микробиота кишечника координирует многие метаболические процессы в организме человека, участвуя в поддержании энергетического гомеостаза, метаболизме глюкозы и обмене липидов [127, 104]. Патогенетическая роль микробиоты при СРК разнообразна, включая нередкое развитие синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки, предшествующей СРК ОКИ [149, 173].

У большинства пациентов с разными ОКИ в период разгара возрастает глубина крипт толстого кишечника и толщина его слизистой пленки, что обусловлено межжелезистым отеком собственной пластинки из-за большого количества кровоизлияний и нарушения микроциркуляции [101]. При ОКИ, всегда приводящих к дисбактериозу кишечника, возможно выделение патогенного причинно-значимого микроорганизма культуральным и/или молекулярно-генетическим методами [64].

Сальмонеллы, шигеллы, а также другие возбудители кишечных инфекций ведет к нарушению трофики слизистой толстого кишечника, которая может сохраняться длительное время. Исследования показали, что у 39,1% пациентов, перенесших сальмонеллез, имеются остаточные признаки воспаления

спустя 90-120 дней. Изменение линейных параметров слизистой, повышенная реакция макрофагов в различных отделах толстого кишечника выявлены у 13,1% пациентов, что подтверждало затянувшуюся репарацию слизистой [61]. И именно метаболический синдром, обусловленный нарушенным микробиоценозом после перенесенной ОКИ, способствует развитию ПИСРК.

Возможность участия нарушенной микробиоты кишечника в развитии СРК подтверждается развитием ПИСРК, который формируется у 7–32% (в среднем у 10-15%) пациентов, перенесших острую инфекцию в течение нескольких месяцев [84, 156, 58].

Десятилетнее наблюдение Schwille-Kiuntke J. et al. (2011) 576 реконвалесцентов кампилобактериоза и сальмонеллеза продемонстрировало развитие ПИСРК у 10% лиц, вошедших в это исследование [151]. Ряд других ученых также полагает, что именно ОКИБЭ являются наиболее частой причиной формирования ПИСРК, после которых вероятность его развития может доходить до 25-30% в период наблюдения от 3-х месяцев до 6 лет [68, 116, 147]. Также показано, что в детском возрасте ОКИ является важным фактором возникновения СРК, так как у 5-20% людей, перенесших ОКИ, выявляется клиническая симптоматика функциональных расстройств кишечника [31].

У пациентов с ПИСРК наблюдаются дисбиотические изменения, приводящие к воспалению в толстом кишечнике и нарушению его функций: всасывания, моторики и пищеварения. Расстройства моторной функции кишечника также способствуют усилению изменений в количественном и качественном составе микробиоты, что в конечном итоге приводит к появлению и усугублению нарушений метаболических процессов в организме [96, 93].

Проведено множество исследований, которые подтверждают различия в составе просветной и пристеночной микрофлоры у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми людьми [155, 166, 33]. Благодаря технологии NGS и секвенированию гена 16S рРНК было установлено, что у больных СРК наблюдается снижение разнообразия кишечной микробиоты, изменяется удельный вес конкретных групп бактерий и вариабельность ее состава [122]. В основном

научные данные при СРК с диареей демонстрируют снижение числа лактобактерий, при обстипационном варианте заболевания – рост численности вейлонелл и при любом типе СРК – снижение количества бифидобактерий [33, 136].

Гомеостаз микробиоты кишечника является основополагающим для обеспечения нормального функционирования эпителиального барьера кишечника, нарушения которого оказывают патологическое влияние на ось «кишечник-мозг» на всех ее уровнях [32, 143].

Изменения в микробиоценозе кишечника после перенесенной ОКИ, а также усугубление дисбиоза кишечника в результате антибиотикотерапии служат основой для развития СРК, который характеризуется дисфункцией моторики кишечника. В дополнение к этому, на развитие ПИСРК влияют не только измененная микробиота кишечника, но и отклонения в качественном и количественном составе метаболитов, таких, как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые играют важную роль в выполнении всех функций толстого кишечника и поддержании гомеостаза организма [65].

ГЛАВА II. РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ФОРМИРОВАНИИ ПОСТИНФЕКЦИОННОГО СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

2.1. Роль общих липидов и фосфолипидов в патогенезе кишечных инфекций

Липиды делятся на классы в зависимости от их строения и биологических функций. Триглицериды, представляющие собой сложные эфиры глицерина и высших жирных кислот, выполняют в организме как энергетическую, так и защитную функции. Сложные липиды образуют соединения липидов с белками (липопротеиды), производными ортофосфорной кислоты (фосфолипиды), углеводами (гликолипиды) и многоатомными спиртами (сфинголипиды и другие). Эти сложные липиды играют важную роль в строительстве клеточных мембран и выполнении транспортных функций [36]. Например, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) отвечают за транспорт и усвоение экзогенных и эндогенно синтезированных жирных кислот, играя ключевую роль в формировании клеточных мембран, получении ранних гуморальных медиаторов эйкозаноидов, синтезе АТФ, для запаса клетками энергии. Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), синтез которых в основном происходит в печени, в небольшом количестве поступают из кишечника. Основная функция ЛПОНП – транспорт триглицеридов (ТГ) из печени в периферические ткани. ЛПОНП представляют собой промежуточную форму между липопротеинами высокой и низкой плотности и предшественниками липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), основная функция которых – в переносе холестерина в виде его эфиров. ЛПНП относятся к бета-липопротеинам. Доказано, что показатель холестерина ЛПНП ассоциируется с риском развития атеросклероза [90].

К липидам также относятся соединения, которые представляют собой производные жирных кислот, известные как стерины. Наиболее

распространенным из них является холестерин, который является структурным компонентом плазматических мембран и необходим для синтеза желчных кислот и витамина D [40]. Простыми липидами по своей структуре являются жирные кислоты, которые служат промежуточными продуктами обмена липидов, а также принимают участие в биологической регуляции функций клеток. Они могут быть насыщенными и ненасыщенными. В насыщенных кислотах связи атомов углерода предельно насыщены, ненасыщенные ЖК содержат одну и более ненасыщенных связей [97]. Эссенциальные ЖК – это ненасыщенные ЖК, которые не синтезируются в организме и должны поступать извне (линолевая и а-линоленовая кислоты). Длинноцепочечные полиненасыщенные ЖК являются предшественниками эйкозаноидов (тромбоксанов, простагландинов, лейкотриенов), выполняют функциию местных тканевых гормонов. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), эти органические соединения, служат субстратами, образующимися в результате расщепления пищевых волокон под воздействием кишечной микрофлоры [14].

Фосфолипиды (ФЛ) относятся к группе сложных липидов, содержащих остаток фосфорной кислоты. Они играют важную роль в переносе жиров, холестерина и жирных кислот, являются источником фосфорной кислоты. играют значимую структурную и метаболическую роль в клетке. Самыми распространенными фосфолипидами являются фосфатидилхолин и его метаболиты, включая лизофосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, кардиолипин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол. Сфингофосфолипиды представляют собой особую группу фосфолипидов, в которых вместо глицерина содержится аминоспирт сфингозин. Наиболее распространенным из них является сфингомиелин. В основном сфингофосфолипиды находятся в мембранах животных и растительных клеток, присутствуют в нервной ткани, в ткани печени, почек, других органов; в последнее время уровень ФЛ крови начинает рассматриваться в качестве маркеров воспаления кишечника [51].

Аполипопротеины образуются благодаря связыванию липидов с белками и транспортируют липиды и жирорастворимые витамины в кровь, лимфу

и ликвор. Особенно важен аполипопротеин A-I (Apo A-I), который является основным белком в ЛПВП. Его синтез происходит в кишечнике и печени. Аполипопротеин B (Apo B) является основным белком всех липопротеинов, за исключением ЛПВП. Увеличение данного показателя в крови указывает на повышенный риск возникновения сердечно-сосудистой патологии [91].

Есть лишь единичные исследования, в которых при ОКИ представлен развернутый спектр общих липидов (ОЛ) и фосфолипидов (ФЛ). До настоящего времени данные о нарушения обмена липидов у больных с ОКИ и влиянии на риск развития СРК немногочисленны.

Например, в эксперименте in vivo [171] было доказано, что сальмонеллезная инфекция может вызывать дислипидемию, которая характеризуется повышенными уровнями свободных жирных кислот, холестерина, триглицеридов и фосфолипидов в плазме и эритроцитах, а также увеличением концентраций ЛПНП и ЛПОНП в плазме крови.

В клиническом исследовании, проведенном Макаровым В.К. и Макаровой П.В. в 2015 году, были получены данные о том, что сальмонеллез влияет на липидный профиль, что проявляется в увеличении общего уровня липидов в сыворотке крови, повышении относительного содержания фосфолипидов, свободных жирных кислот, фосфатидилхолина и свободного холестерина, а также снижении концентрации лизофосфолипидов, эфиров холестерина, ЛПНП и Apo B, который является носителем холестерина низкой плотности. Это косвенно указывает на нарушение обмена веществ и высокий риск сосудистых повреждений атерогенного генеза [45].

Это позволяет считать, что оценка соотношения липидных фракций ОЛ и ФЛ может иметь большое значение как для определения тяжести болезни, так и для прогноза развития осложнений и последствий ОКИ [47].

Недавно проведенные исследования свидетельствуют, что у достаточно большого количества пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника отмечаются изменения показателей некоторых фосфолипидов. Барьерная функция кишечника обеспечивается фосфатидилхолином за счет

создания устойчивых межклеточных связей и повышения качества продуцируемой слизи [53].

В исследованиях, проведенных у пациентов с постинфекционным нарушением работы кишечника и функциональной диспепсией, было выявлено повреждение компонентов межклеточных контактов эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника, поддерживающих его барьерную функцию. Установлен целый ряд важных факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на структурно-функциональную устойчивость плотных контактов кишечника. К ним относят изменения качественного и количественного состава микробного «пейзажа» (вследствие антибиотикотерапии, диетических факторов и перенесенного острого инфекционного гастроэнтерита [4]. Фосфатидилхолин также обеспечивает гидрофобность кишечной слизи, покрывающей эпителий кишечной стенки. Благодаря этому, микроорганизмы не могут зафиксироваться на его поверхности и механически удаляются из кишечника [174].

Существенное повышение фосфатидилхолина у пациентов с ОКИБЭ, у которых впоследствии развился ПИСРК, может быть связано со значительным повышением проницаемости мембран энтероцитов, обусловленным их повреждением под воздействием бактериальных патогенов.

За вязкость мембран в организме человека отвечают фосфатидилэтаноламин и сфингомиелин [46]. Снижение уровня этих фосфолипидов приводит к увеличению проницаемости и уменьшению вязкости мембран, что, в свою очередь, повышает их хрупкость и может способствовать возникновению хронического воспалительного процесса в кишечнике [45, 167].

Установлено, что значимо увеличенные и значимо сниженные соотношения молярного уровня фосфатидилхолина к фосфатидилэтаноламину в разных органах и тканях могут воздействовать на энергетический метаболизм, нарушая баланс между уровнем противовоспалительных и провоспалительных цитокинов, ускоряя прогрессирование разных патологических процессов [167]. К примеру, известно, что изменение соотношения

фосфатидилхолин/фосфатидилэтаноламин, а именно, понижение фосфатидилэтаноламина ассоциированы с тяжестью воспалительного процесса в организме [125].

Вполне возможно, что даже незначительные отклонения в значениях фосфолипидов обуславливают значительное влияние на параметры, коррелирующие с проявлениями метаболического синдрома (повышение массы висцерального жира, резистентность к инсулину, артериальная гипертензия, гиперлипидемия) [167]. К настоящему времени нет четких клинических данных о нарушениях липидного профиля, а именно: фосфолипидов при ОКИБЭ и их влиянии на появление впоследствии ПИСРК. Соответсвенно возникает потребность в осуществлении дальнейших исследований, которые позволили бы получить представления о значении нарушений липидного профиля в звеньях патогенеза ОКИ, включая кишечные инфекции бактериальной этиологии и создании предпосылок для развития ПИСРК.

2.2. Короткоцепочечные жирные кислоты как медиаторы физиологических и патологических процессов в организме

Синтез КЦЖК и их основные функции в организме человека.

Короткоцепочечные жирные кислоты являются продуктами ферментации микробов белков, жиров и углеводов. Продуцируются они в основном анаэробными бактериями, и их нужно рассматривать в качестве биохимических маркеров, информирующих об изменении микробиоты кишечника. К ним относятся уксусная, масляная, изомасляная, пропионовая и изовалериановая кислоты [129, 159, 167].

КЦЖК участвуют в выполнении всех функций толстого кишечника и сохранении гомеостаза организма, играя роли регуляторных молекул энергетического обмена, иммунных реакций, артериального давления. Известно, что моносахариды ферментируются микрофлорой в различные КЦЖК, такие, как

ацетат, бутират и пропионат. Это и объясняет влияние микробиоты на различные звенья липидного обмена посредством синтеза сигнальных молекул [71].

Анаробная ферментация углеводов приводит к образованию неразветвленных КЦЖК (масляной, пропионовой, уксусной). Процесс расщепления белков и их дериватов, образующихся в результате их ферментации, ведет к появлению разветвленных КЦЖК – изовалериановой и изомасляной. Определение этих кислот позволяет выполнить скрининг состояния микробиоты кишечника и применить медикаментозную корректировку пробиотиками и пребиотиками [67].

Одним из главных факторов колонизационной устойчивости является синтез КЦЖК, обеспечивающий равновесие состава микробиоты кишечника. Повышение концетрации КЦЖК способствует понижению осмотического давления в просвете толстого кишечника вследствие ферментации полимеров моносахаридов [30, 98].

Большая часть (95%) КЦЖК, синтезируемых микроорганизмами в толстом кишечнике подвергается обратному всасыванию. Данный процесс протекает с участием транспортных систем клеток кишечника [12]. Также КЦЖК способствуют процессам всасывания ионов цинка, магния, кальция, меди [94].

КЦЖК являются главным источником ацетилкоэнзима А, дыхательного субстрата для клеток слизистой оболочки кишечника – колоноцитов, используемых клетками в процессе метаболизма, для строительства мебраны клеток, синтеза липидов.

Они обеспечивают усиление кровоснабжения в слизистой оболочке и, следовательно, пролиферацию и дифференциацию клеток, участвуют в секреции слизи [87]. КЦЖК играют роль также в обеспечении слабокислой среды в толстом кишечнике. В итоге это дает возможность грамположительным бактериям – продуцентам бутирата – конкурировать с грамотрицательными, что способствует сохранению баланса в микробиоме кишечника. Нормальная концетрация КЦЖК обеспечивает замедление роста патогенных энтеробактерий в кишечнике, использующих для питания белки. Данный факт способствует

формированию условий для редукции процессов брожения, тем самым снижая образование аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов. Также снижение количества КЦЖК способствует повышению количества грамотрицательных микроорганизмов и, следовательно, их эндотоксинов – липополисахаридов (ЛПС), обеспечивающих клинические проявления хронического системного воспалительного процесса [42, 57]. Большую концентрацию в просвете толстого кишечника составляют метаболиты уксусной кислоты – ацетаты (60%), меньшее содержание приходится на метаболиты пропионовой кислоты- пропионаты (25%) и наименьшее количество составляют бутираты – производные масляной кислоты (15%) [55].

Более 30 лет назад в ряде исследований было показано, что повышенное употребление препаратов, содержащих КЦЖК и пищевых волокон, способствует понижению уровня провоспалительных цитокинов [172, 161].

Известно, что бутановой кислоте предоставлена главная роль в энергетическом обеспечении колоноцитов, необходимого для физиологического развития и метаболизма клеток, выполнении протективной функции в отношении болезней толстого кишечника. КЦЖК оказывает антиканцерогенный эффект, участвуют в регуляции апоптоза. В колоноцитах уксусная и пропионовая кислоты улучшают кровоток слизистой оболочки толстого кишечника, оказывая антиишемический эффект. Печень накапливает около половины КЦЖК, поступивших через портальную вену, оттекающую от толстого кишечника. Примерно 25% КЦЖК выводится периферическими тканями, в которых большая часть пропионата и ацетата используется для синтеза глюкозы, а оставшаяся (не более 10%) на энергетические нужды [12].

Исследования Kim M. C. et al. (2017) показали, что метаболиты симбионтной микрофлоры, в том числе, КЦЖК имеют важное значение в поддержании гуморального ответа путем прямого и косвенного иммуномодулирующего действия на В-лимфоциты на местном и системном уровне, приводит к увеличению антителообразования [141].

Показано, что КЦЖК опосредованно через влияние на коэнзим А могут поспособствовать активации Т-клеток [102]. Выяснено, что Аполипопротеин -I (Apo AI) – основной компонент липопротеинов высокой плотности. Аполипопротеин -I (Apo AI) участвует в элиминация избытка холестерола из кровеносных сосудов. Tayyeb J.Z. et al. (2018) показали, что количество Apo AI снижается при терапии антибиотиком пенициллинового ряда амоксициллином, что связано с развитием дисбактериоза кишечника и, следовательно, изменением количественного и качественного состава КЦЖК [168].

В том же году Yu H. et al. (2018) в экспериментальном исследовании показали, что экспрессия ферментов метаболизма жирных кислот – липопротеиновой липазы (LPL), синтазы жирных кислот (FAS) а также адипоцитарного белка, связывающего жирные кислоты 4 (FABP4), белка-переносчика жирных кислот 4 (FATP4) значительно повышается при обработке клеток линии 3T3-L1 уксусной, пропионовой и масляной кислотой во время дифференцировки жировой ткани, что способствует накоплению в них липидов [163].

Следует отметить, что бактерии видов Bifidobacterium, Lactobacillus являются основными продуцентами ацетата, поэтому применение только этих пробиотических бактерий в ряде случаев недостаточно для восстановления синтеза всех необходимых компонентов, обеспечивающих нормальное функционирование кишечника [54].

<u>Масляная кислота и ее роль в поддержании гомеостаза в организме человека.</u>

Синтез определенного типа короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) обусловлен специфическими ферментами бактерий, которые непосредственно участвуют в расщеплении пищевого субстрата. Это дает возможность определять функциональную активность некоторых представителей кишечной микрофлоры. Например, грамположительные анаэробные бактерии группы Firmicutes (Eubacterium rectale/Roseburia spp., Faecalibacterium prausnitzii и др.) являются главными продуцентами масляной кислоты [153].

В частности, на модели экспериментального колита Zhou L. et al. (2018) показали, что бактерия *F. Prausnitzii* демонстрирует свои противовоспалительные свойства посредством продукции бутирата, который поддерживает тонкое равновесие между иммунорегуляторными (Treg) и противовоспалительными (Th17) Т-клетками за счет ингибирования фермента гистондеацетилазы Нарушение баланса между Treg и Th17 ведет к возникновению аутоиммунного воспаления [124, 23].

Также установлено, что бутират поддерживает барьерную функцию кишечного эпителия с помощью регуляции экспрессии белка плотных контактов клаудина 2 [145].

Нарушение микробиоты кишечника, в результате которого возникает истощение бактерий, продуцирующих бутират, ведет к повышению биодоступности кислорода в толстом кишечнике. Следствием этого процесса является гипероксигенация эпителия и существенное повышение числа протеобактерий, являющихся потенциальными патогенами [145].

Помимо этого, снижение бактериями продукции масляной кислоты ведет к значительному росту количества иммунных клеток провоспалительной направленности в слизистой оболочке кишечной стенки, что является важным фактором развития воспалительных заболеваний кишечника [23].

В настоящее время получены объяснения противовоспалительным свойствам бутирата. Было установлено ингибирование воспаления масляной кислотой, ее влияние на уменьшение активности гистоноадецетилазы и подавление активации NF-kB, ядерного фактора эпителиоцитов толстого кишечника. Масляная кислота ингибирует NF-kB, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа и регулирует секрецию цитокинов. Это приводит к снижению пролиферации и активности Т-клеток, а также уменьшению образования провоспалительных цитокинов [165]. Исследования H. Sokol и соавторов (2008) показали, что F. prausnitzii может снижать уровень воспалительного процесса в сигнальных системах, а масляная кислота, вырабатываемая этими бактериями, блокирует активацию NF-kB [123].

Также известно участие масляной и пропионовой кислот в процессах глюконеогенеза в кишечнике, стимулируя его через воздействие на связь между кишечником и мозгом, что способствует метаболическому контролю массы тела и уровня глюкозы [115].

Исследования, выполненные в годы пандемии, также продемонстрировали существенную роль бактерий – продуцентов бутирата при COVID-19. Как оказалось, бутират оказывает прямое противовирусное действие, а также способствует секреции антимикробных пептидных дефенсинов и муцинов, противодействуя тем самым инфицированию SARS-CoV-2 [110].

Следует отметить, что основным механизмом развития диареи и других диспепсических симптомом (флатуленция, вздутие и дискомфорт в животе) на фоне терапии антибиотиками является снижение видового разнообразия и количества бактерий – продуцентов бутирата [88, 106].

<u>КЦЖК – медиаторы физиологических и патологических процессов в организме.</u>

К важнейшим функциям КЦЖК относятся: инициирование фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, синтез нейромедиаторов, регуляция моторики кишечника, антидиарейное действие, антибактериальный эффект, модулирование местного иммунитета, доставка субстанций для липогенеза, обезвреживание пищевых канцерогенов, регуляция пролиферации и дифференциации эпителия, поддержка водно-электролитного, минерального обмена и обеспечение энергетических нужд колоноцитов [1]. Описанные эффекты патогенетического влияния КЦЖК на ЦНС, дыхательную систему, иммунную систему показаны на рис. 2.1.

Нарушение концентрации и соотношения КЦЖК приводит к возникновению «замкнутого круга»: изменения в физиологическом составе микробиоты пищеварительного тракта вызывают эндотоксинемию, усиливая деконъюгацию связанных холевых кислот и снижая их образование в печени. Это приводит к отклонениям в обмене холестерола, нарушениям структуры печени (фиброз, жировая дистрофия) и снижению синтеза желчных кислот и

их секреции в кишечник, что, в свою очередь, усугубляет изменения микрофлоры и нарушает моторную активность [66]. Эта корреляция патологических процессов с изменениями симбионтной микрофлоры указывает на общие механизмы возникновения и развития заболеваний. В 1999 году группа португальских исследователей под руководством Cortez-Pinto H и Carneiro de Mur предложила теорию, что дисбиоз в толстом кишечнике является одной из ведущих причин нарушений липидного обмена в организме [148]. На сегодняшний день известно, что биохимические и поведенческие процессы находятся в прямой или опосредованной связи с состоянием микробиоты и ее метаболитов, также как и многие сигнальные функции в организме человека [114, 131].

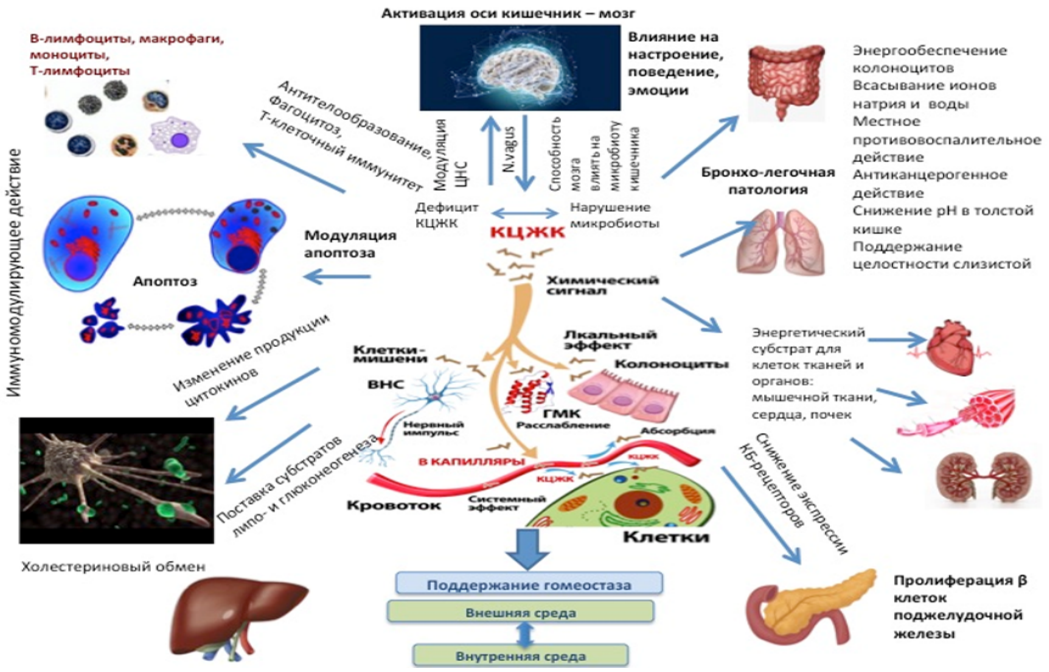

Рисунок 2.1. Эффекты влияния КЦЖК на функциональные системы организма

Исследования, проведенные в последние годы, по изучению процессов взаимодействия кишечника, его микробиоты и ЦНС привели к появлению определения ось «кишечник-мозг». Одним из компонентов интерфейса оси «кишечник-мозг» считаются низкомолекулярные метаболиты кишечной

микрофлоры. Это те самые КЦЖК, участвующие в стимуляции нервной системы и способствующие секреции медиатора серотонина в слизистых оболочках, оказывающие влияние на процессы обучения и формирование памяти и на многие другие физиологические процессы организма [48, 56]. Таким образом, КЦЖК играют одну из ключевых ролей в поддержании гомеостаза в организме человека. Нарушение их качественного и количественного состава при определенных условиях может оказывать разнонаправленное патологическое влияние на здоровье человека и требует медикаментозной коррекции.

2.3 Лабораторные методы оценки воспалительных процессов в кишечнике

Базовым неинвазивным методом оценки функционального состояния ЖКТ является копрограмма, позволяющая выявлять воспалительные процессы в верхних или нижних отделах пищеварительного тракта, оценивать энзимную и кислотообразующую функцию желудка, дисфункцию печени и поджелудочной железы, явления воспаления в различных отделах пищеварительной трубки, дисбактериоз, наличие бактериальных и воспалительных процессов в кишечнике; показатели микробиома кишечника, гельминты, простейшие, яица паразитов и т.д. [43].

В настоящее время продолжается поиск современных методов для диагностики воспалительных болезней кишечника с целью более полной оценки состава микрофлоры кишечника, протекающих на фоне соматической и инфекционной патологии. Метод газожидкостной хроматографии (ГЖХ) считается одним из перспективных направлений для изучения микроэкологии кишечника, который базируется на оценке метаболической активности микрофлоры по качественному и количественному составу КЖК, вычислении анаэробного индекса (АИ) [10].

Такие экзометаболиты лакто- и бифидобактерий, как молочная кислота, КЦЖК, водород и др. подавляют размножение достаточно большого

количества бактерий. В результате уменьшается рост патогенных энтеробактерий: шигелл, сальмонелл и некоторых грибов. После перенесенной ОКИ нередко изменяются качественные и количественные признаки данных экзометаболитов, что косвенно можно расценивать по их концетрации в кале [34, 160].

Количественные показатели КЦЖК зависят от этиологической природы ОКИ (бактериальная, вирусная) и от степени выраженности интоксикационного синдрома. Наблюдается резкое уменьшение их концентрации в кале при дизентерии и сальмонеллезе и увеличение при назначении терапии пробиотиками, в том числе проводимой на фоне антибактериального лечения [127, 143]. Наряду с этим, при тяжелом течении кишечных инфекций, наоборот, выявлено увеличение концентрации их в крови. Установлено, что при более тяжелой форме ОКИБЭ с выраженными проявлениями интоксикации отмечается значительное повышение уровня КЦЖК у пациентов в сравнении с уровнем концентрации этих метаболитов у больных с легкой формой инфекции. При ОКИ, протекающих с признаками обезвоживания, выявлено значительное повышение масляной, пропионовой и уксусной кислот, а при течении заболевании без признаков обезвоживания - увеличение уровня только уксусной и пропионовой кислот по сравнению с их содержанием у доноров [10], что может быть связано, как со сгущением крови, так и непосредственно с повреждением кишечной стенки и избыточному попаданию КЦЖК в кровь.

Оценка концентрации и соотношения КЦЖК в кале совместно с показателями копрограммы (физические свойства, гидролиз поступающих в кишечник питательных веществ, желчеотделение, скорость транзита, всасывательная способность слизистых и др.) позволяет получить сведения о состоянии пищеварительного тракта и отклонениях его функциональных показателей в целом [62]. Тем не менее метод определения абсолютного и относительного содержания КЦЖК в кале с помощью газожидкостной хроматографии малодоступен для использования в рутинной клинической

практике при осуществлении экстренной медицинской помощи пациентам с ОКИ и коррекции лечения.

Определение липидного профиля и фосфолипидов в динамике ОКИ может стать дополнительно косвенным ориентиром полноценного возобновления функций ЖКТ, восстановления структуры клеточных мембран кишечника вследствие перенесенной инфекции, риска развития ПИСРК, учитывая, выполняемые липидами и фосфолипидами функции в организме. Тем не менее данные о клинических исследованиях, посвященных этому вопросу, практически отсутствуют. Известны лишь единичные исследования, посвященные роли липидов, в том числе фосфолипидов в патогенезе воспаления в кишечнике при экспериментальных инфекциях [135, 129].

Кальпротектин - это белок семейства белков S100, который является кальций- и цинксвязывающим. Этот протеин в основном находится в цитоплазме нейтрофилов и в меньшей концентрации содержится в макрофагах и моноцитах, которые выявляются во всех органах человека, но в основном в крови, ликворе, слюне, кале и синовиальной жидкости. Кальпротектин является маркером для дифференциальной диагностики СРК и воспалительных заболеваний кишечника, предиктором гистологической репарации слизистой оболочки кишечника и маркером ответа на терапию [92].

При воспалительном процессе в кишечнике нарушается равновесие прооксидантных и антиоксидантных элементов защиты в организме, запускается процесс окислительного стресса нейтрофилами [105]. Продуцируемые нейтрофильными гранулоцитами и мононуклеарными фагоцитами радикалы кислорода, так называемые активные формы кислорода, имеют важное значение в реализации бактерицидного влияния этик клеток. Нейтрофилы тем временем синтезируют кальпротектин. Этот белок обладает сильным сродством к ионам цинка и марганца, образуя с ними соединения. Эти микроэлементы являются частью ферментных систем бактерии, используемых при борьбе с оксидативным стрессом. В результате конкуренции за пищевые ресурсы бактерии становятся не способными к выработке антиоксидантных

ферментов и защите от реактивных форм кислорода, что ведет их гибели [157]. В 2008 году Y.M. Shastri et al. (2008) впервые была проанализирована динамика значений фекального кальпротектина (ФК) у 2383 взрослых пациентов с ОКИ. Был показан высокий уровень корреляции между высокими значениями ФК и лабораторно доказанными случаями ОКИ с чувствительностью 83% и специфичностью 87% соответственно [152]. Двумя годами позже на педиатрической популяции J. Sykora et al. (2010) продемонстрировали прямо пропорциональную зависимость между высокими значениями ФК и ОКИБЭ [121] с чувствительностью 93% и специфичностью 88%). В последующем аналогичные закономерности были выявлены и другими исследователями [136, 126]. К настоящему времени ФК показал свою значимость как неинвазивный и легко переносимый больными маркер кишечного воспаления, позволяющий провести дифференциальную диагностику между бактериальной и вирусной его этиологией. Исследование проводится в течение нескольких часов с помощью доступной методики ИФА [20].

Перспективным методом оценки альтерации тонкого кишечника является определение кишечной фракции белка, связывающего жирные кислоты - I-FABP (intestinal fatty acid-binding protein). Белок относится к внутриклеточным белкам и участвует в метаболизме и транспортировке длинноцепочечных ЖК. Белки семейства FABP растворимы в цитоплазме, высоко специфичны к ткани, из которой они происходят, содержатся в клетках в высокой концентрации и являются низкомолекулярными. Эти свойства позволяют расценивать их появление в кровеносном русле в качестве маркеров повреждения тканей. Известны мозговая (B-FABP), печеночная (L-FABP), сердечная (H-FABP) и кишечная (I-FABP) фракции этого белка. I-FAPB содержится в эпителии слизистой тонкой кишки. Кишечная фракция FABP (I-FABP) специфически сосредоточена в энтероцитах и экспрессируется геном FABP2. В норме в сыворотке крови I-FABP не выявляется. Многие наблюдения доказывают, что I-FABP можно использовать в качестве биохимического

маркера повреждения интестинальных клеток in vivo и in vitro. Опубликованные результаты свидетельствуют о тесной взаимосвязи между повышением уровня I-FABP и степенью повреждения тонкой кишки как воспалительного, так и ишемического характера. Установлены его высокие показатели при СРК с запором, СРК с диареей, эрозивным гастритом, гемиколонэктомией [11, 81, 133, 137]. Таким образом, I-FABP может рассматриваться как маркер повреждения энтероцитов, доступный для определения в рутинной клинической практике методом ИФА.

Еще одним маркером повреждения тонкого кишечника, позволяющим оценивать его проницаемость, является фекальный зонулин. Этот белок способен обратимо повышать проницаемость стенки кишечника, влияя на структуру плотных контактов клеток кишечного эпителия. Рецепторы зонулина, задействованные в механизмах его воздействия на проницаемость кишечной стенки, локализуются на апикальной поверхности клеток кишечника. Связывание зонулина происходит в подвздошной и тощей кишке. Определение этого белка используют для неинвазивной оценки проницаемости кишечной стенки, которая может быть повышена при синдроме повышенной проницаемости кишечника, СРК, связанным с глютеном, целиакии, ОКИ, пищевой аллергии, аутоиммунными заболеваниями, метаболическом синдроме и ожирении [24, 3]. Несмотря на простую ИФА методику его определения, метод достаточно дорогостоящий, что делает его малодоступным в клинической практике.

2.4. Прогнозирование развития синдрома раздраженного кишечника

Воздействие нормальной микрофлоры на перистальтику кишечника объясняется тем, что кислотообразующие бактерии являются источником питательных веществ для микрофлоры кишечника, способствуя ее росту; они участвуют в процессе расщепления желчных кислот, поступающих в толстую кишку, что стимулирует деятельность кишечной перистальтики и эвакуацию содержимого кишечника. Кислотообразующие бактерии также снижают

кислотность и увеличивают осмотическое давление в просвете толстой кишки , что способствует образованию газов и ускоренному продвижению содержимого по кишечнику. Увеличение содержания определенных кислотообразующих бактерий может стимулировать сократительную активность гладких мышц кишечника, способствуя выработке холецистокинина. Кроме того, данные бактерии снижают чувствительность гладкой мускулатуры слепой кишки к химическим раздражителям. Многие ученые связывают развитие синдрома раздраженного кишечника после кишечных инфекций с дисбалансом микробиоты кишечника [21].

Ряд исследователей считают, что нарушенная микробиота после ОКИБЭ - триггер возникновения СРК [150]. Следуя изменениям в микробиоте появляются и отклонения в соотношении ряда КЦЖК, сопровождаясь снижением их уровня в кишечнике [113]. Существует мнение, что для определения вероятности развития негативных последствий ОКИБЭ может оказаться информативной оценка соотношения липидных фракций или отдельных липидов [47].

Прогнозирование риска ПИСРК у больных с ОКИБЭ, основанное на отклонениях в липидном спектре и доступное для использования в рутинной практике, позволит назначать своевременно препараты на основе КЦЖК для профилактики его развития у пациентов с высоким риском его развития.

Известен ряд способов прогнозирования риска развития СРК. В одном исследовании приведена двухуровневая модель прогнозирования СРК в педиатрической практике на основе метода Wrapper, предназначенного для определения оптимальной совокупности признаков. В эту модель вошли такие параметры, как время года, возраст, пол, вес (кг), СОЭ, индекс массы тела, а также уровни альбумина, аланинаминотрасферазы, витамина Д в крови. Модель позволила прогнозировать риск развития СРК с точностью 92,75 %, но только в детском возрасте [139].

Осадчук А.М. разработал модель прогнозирования развития и прогрессирования СРК, а также язвенного колита. В модель были включены

следующие данные: интенсивность диареи, концентрация эритроцитов в копрологическом анализе, уровень гемоглобина в крови, суммарное количество энтерохромаффинных клеток, серотонин-продуцирующих клеток, апудоцитов, тучных клеток, ВИП-продуцирующих клеток, циклина Di, индексов пролиферирующего клеточного ядерного антигена и индекс апоптоза колоноцитов (IАПТ). Диагностическая ценность модели составила 95%. Параметры модели также предусматривают уже наличие патологических изменений, характерных для СРК или язвенного колита, и не подразумевают осуществление прогнозирования СРК [72]. Еще один метод диагностики СРК основан на измерении pH в дистальных, а также проксимальных отделах тонкого и толстого кишечника. При известной локализации патологического процесса на уровне слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, установленной с помощью инструментальных методов диагностики, повышенные значения pH кишечного содержимого (более чем 8,26 ± 0,09) позволяют объективно выставить диагноз СРК [77]. Также описан способ диагностики СРК [76], подразумевающий интестиноскопию с ретроградной илеоскопией и взятие тканей слизистой оболочки кишечника для последующего определения концентрации ЖК с помощью хромато-масс-спектрометрии в биообразцах слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, подсчет количества микроорганизмов по площади хроматографических пиков масс-спектрограммы и постановку диагноза СРК по их соотношению.

Тем не менее все эти методы диагностики ориентированы на пациентов, уже имеющих клинические проявления, сходные с СРК, трудоемки и малодоступны в рутинной практике, а часть из них являются инвазивными, требующими определенных навыков врача. Необходима разработка простых и доступных методов прогнозирования высокого риска развития СРК при ОКИ, хронических заболеваниях ЖКТ, а также на фоне лечения антибактериальными средствами, позволяющими провести профилактику развития СРК.

2.5. Использование метабиотиков для профилактики постинфекционного синдрома раздраженного кишечника

Изменения качественного и количественного состава микробиоты кишечника продолжают прогрессировать при ОКИ вследствие дисфункции эпителия, усиления моторной активности кишечника, повреждения слоя муцинов, а также лечения антибактериальными препаратами. При всех ОКИ, независимо от этиологии, необходимо лечение пробиотиками, направленное на восстановление микробиома кишечника [5].

Накопленные к настоящему времени научные сведения о значении экзометаболитов индигенной микрофлоры в сохранении баланса микробиоценоза кишечника дали возможность обозначить критерии выбора для рациональной терапии пробиотиками ОКИ как в период разгара, так и в период выздоровления, способствуя уменьшению влияния патогенных микроорганизмов и образуемых ими экзо- и эндотоксинов, а также улучшению качества проводимого лечения. В терапии СРК пробиотики применяют в комбинации с препаратами, восстанавливающими тонус кишечной мускулатуры. КЦЖК, входящие в состав пробиотиков, являются источником энергии и питания эпителия кишечника, усиливают моторику кишечника, сокращение гладкой мускулатуры, препятствуют адгезии патогенных и условно-патогенных бактерий к кишечному эпителию, контролируют секрецию ферментов, воздействуют на кальциевые каналы в толстом кишечнике, конкурируют за пищевой субстрат.

Указанные функции делают пробиотики полезными для профилактики ПИСРК [78].

На современном этапе развития терапии заболеваний пищеварительного тракта все шире применяются метабиотики – новый класс биотических препаратов, главным компонентом которых являются метаболиты, клеточные компоненты, сигнальные молекулы пробиотических культур, оказывающие заданный эффект и оптимизирующие специфичные физиологические функции в организме хозяина, обусловленные функционированием представителей нормальной микрофлоры кишечника [158].

Метабиотики, применяемые в качестве модуляторов физиологических функций, в отличие от пробиотиков, имеют точную химическую структуру, хорошо подвергаются дозированию, отличаются хорошим профилем безопасности, имеют долгий срок хранения и отличаются лучшими свойствами абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции в сравнении с «живыми» пробиотическими препаратами [159].

Метабиотики, являясь компонентами пробиотических микроорганизмов, по сути, представляют заместительную терапию и могут оказывать позитивное влияние на физиологические функции организма человека и функциональную активность кишечной микробиоты. Такая терапия является физиологичной, ориентированной на оптимизацию экологических условий в кишечнике для собственной микрофлоры [100, 164].

Одним из метабиотиков, действующих на обмен веществ посредством влияния на колонизационную резистентность ЖКТ, является Хилак форте®. Препарат является водным субстратом продуктов обмена сахаролитических (L . helveticus, L. acidophilus, E. faecalis) и протеолитических (E. coli) представителей нормальной микрофлоры, содержащей КЦЖК. Дополнительно в состав препарата входят молочная, лимонная и фосфорная кислоты, сбалансированный комплекс буферных солей, сорбит калия, лактоза и ряд аминокислот. Препарат позитивно себя зарекомендовал при терапии ОКИ [44].

Относительно малая концентрация КЦЖК в этом препарате делает более целесообразным его применение для купирования воспалительного процесса в остром периоде ОКИ и диктует необходимость поиска других метабиотиков, имеющих более высокую концентрацию КЦЖК и ориентированных, по сути, на реабилитационный период после ОКИ, использование которых уже продемонстрировало эффективность непосредственно для лечения СРК.

Накоплен позитивный опыт применения препаратов на основе КЦЖК при лечении СРК [118]. Обычно речь идет о масляной кислоте в комбинации с пребиотиком инулином. Ранее в исследованиях было показано, что инулин,

являющийся полимером фруктозы, способствует росту бифидо- и лактобактерий, положительно воздействует на метаболизм и оказывает модулирующее действие на функцию Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, фагоцитов, образование цитокинов, в том числе интерферона и фактора некроза опухоли альфа [13].

На сегодняшний день известно несколько научных публикаций, показывающих эффективность использования соли масляной кислоты – бутирата кальция в сочетании с инулином для нивелирования клинических проявлений СРК [69, 41]. Например, использование биологически активной добавки к пище Закофальк®, состоящей из бутирата кальция (250 мг) и пребиотика инулина (250 мг), приводило к снижению числа и интенсивности приступов боли , способствовало нормализации консистенции и частоты стула у пациентов с СРК [17]. Тем не менее препарат назначался уже после возникновения клинических проявлений этой патологии, что вело к более продолжительной терапии и снижало его эффективность. Целесообразно было бы назначать этот препарат у лицам с высоким риском развития СРК в качестве упреждающей терапии, например, у больных с бактериальными ОКИ, имеющими высокий риск развития этого синдрома.

****

Соответственно, липидный обмен играет многогранную роль в физиологических, патофизиологических процессах, протекающих в организме человека. Для поддержания саморегуляции одним из условий можно считать сохранение баланса в выработке низкомолекулярных метаболитов собственной микрофлорой. В патоморфозе хронической патологии различных органов пищеварения, колонизационного дисбаланса, функциональной колонопатии, снижении восприимчивости клеток к гормону поджелудочной железы – инсулину, важным компонентом рассматривают низкомолекулярные продукты метаболизма нормальной микрофлоры. Также их влияние сказывается на работе нервной системы.

Нарушение деятельности различных отделов пищеварительной системы имеет схожие механизмы развития. Следовательно, лечение данной группы болезней, должно преследовать цель уменьшения выраженности клинических проявлений, а также исключение инициирующих факторов. В острую фазу кишечных заболевании бактериальной природы лечение должно быть направлено на поддержание равновесия собственного бактериального сообщества. Минимизация риска появления функционального расстройства кишечника было бы возможным при восстановлении эндоэкологии кишечника с использованием препаратов, содержащих короткоцепочечные жирные кислоты.

Одним из способов повышения качества жизни и ускорения выздоровления является своевременная диагностика и коррекция липидного профиля.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЛАВА III. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Дизайн исследования

При решении задач, поставленных в работе, нами применялся ряд основных исследований, принятых в клинической эпидемиологии и использованных при разработке дизайна исследования (таблица 3.1).

Исследование состояло из 2-х частей.

В I части исследования выполнено

1) клинико-эпидемиологическое ретроспективное когортное исследование ОКИ бактериальной и вирусной этиологии в республике Адыгея в 2017-2023 гг на основании данных официальной статистики Роспотребнадзора (форма 2);

2) анализ клинико-анамнестических и лабораторных данных медицинской документации 360 взрослых пациентов с ОКИБЭ, проходивших лечение в 2017-2023 гг. и в 1 кв. 2024 г. в ГБУЗ РА «АРКИБ».

II часть исследования состояла из 2-х этапов.

На 1 этапе II части в 2017-2020 гг. выполнено проспективное когортное обсервационное исследование 50-ти пациентов с ОКИБЭ в возрасте от 18 до 60 лет включительно. Диагноз ОКИБЭ верифицировался бактериологическим исследованием кала, ПЦР-исследованием кала на ДНК/РНК возбудителей ОКИ (ДНК бактерий рода Сальмонелла и термофильных кампилобактерий, рода Шигелла и энтероинвазивных E.coli, аденовирусов группы F и РНК ротавирусов группы А, норовирусов 2-го генотипа, астровирусов). Наряду с со стандартными лабораторными исследованиями при ОКИ (ОАК, биохимические параметры крови, копрограмма), в динамике болезни проводилось выполнение липидограммы, определение общих фосфолипидов и их фракций (Табл. 3.1). В течение последующих 6-ти месяцев за пациентами проводилось наблюдение для оценки вероятности развития СРК. На основании лабораторных данных в разгаре ОКИБЭ и факта развития СРК в течение

полугода после перенесенной инфекции проводилась оценка факторов риска развития СРК с последующим построением прогностической модели высокого или низкого риска развития СРК у пациентов с ОКИБЭ.

Таблица 3.1

Дизайн исследования

Исследовательские задачи, вид исследования	Материал и методы исследования
I часть клинико-эпидемиологическое, ретроспективное когортное исследование	
Анализ заболеваемости ОКИ, в том числе госпитализированной, в республике Адыгея в 2017-2023 и в 1-м квартале 2024 г.	Данные статистики Управления Роспотребнадзора по Республике Адыгея, 360 историй болезней пациентов с ОКИБЭ, получавших лечение в 2017-2023 гг и в 1-м квартале 2024 г. в ГБУЗ РА «АРКИБ»
II часть - клиническое исследование 1 этап Проспективное, когортное, обсервационное	
Оценка выраженности изменений ОЛ и ФЛ у пациентов с ОКИБЭ и связи изменений липидного и фосфолипидного спектра с развитием СРК, Построение прогностических моделей риска развития СРК после ОКИБЭ	Пациенты с ОКИБЭ (n=50) <u>Методы исследования</u> 1) однократно в разгаре болезни (2-3 день заболевания): - бактериологическое исследование кала на патогенные энтеробактерии; - ПЦР исследование кала на ДНК/РНК возбудителей ОКИ; - липидограмма: ТГ, ЛПВП, ОХ, ЛПНП, Аро AI, Аро B; - состав ФЛ сыворотки крови: фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, сфингомиелин, , фосфатидилэтаноламин; - определение КЦЖК (фракции С2-С6 с изомерами) (n=25) в кале; 2) двухкратно (на 2-3 день болезни и при выписке из стационара): - общеклинические исследования (ОАК,ОАМ), биохимические исследования (общий билирубин, АлАт, АсАт, мочевина креатинин, K^+,Na^+). - копрограмма

II часть 2 этап Проспективное контролируемое рандомизированное	
Оценка эффективности применения БК+И для профилактики СРК у лиц с ОКИБЭ с высоким риском его развития	Пациенты с ОКИБЭ с высоким риском развития ПИСРК согласно прогностической модели, разработанной на 2-м этапе II части исследования 1-я группа (n=30) стандартная патогенетическая; 2-я группа (n-30) стандартная патогенетическая в сочетании с БК+И со 2-3 дня болезни по 1 таблетке 3 раза в день в течение месяца Методы исследования 1) в разгаре болезни однократно (2-3-й день болезни): - бактериологическое исследование кала на патогенную флору; - ПЦР исследование кала на ДНК/РНК возбудителей ОКИ; - ОХ. 2) двукратно (на 2-3-й день болезни и при выписке из стационара): - общеклинические исследования (ОАК, ОАМ), биохимический анализ крови (общий билирубин, АлАт, АсАт, мочевина креатинин, K+,Na+). - I-FABP в сыворотке крови - в первые 2 суток и в период реконвалесценции 3) двукратно: на 2-3-й день болезни и через 30 дней после выписки - ТГ - копрограмма 3) трехкратно: -определение ФК в первые 2-3 суток болезни , перед выпиской из стационара и через 1 месяц после выписки

На 2 этапе II части диссертационного исследования в 2021-2023 гг и 1 кв. 2024 г. было выполнено проспективное контролируемое рандомизированное исследование.

На основании разработанной прогностической модели высокого риска развития СРК (n=60) были отобраны пациенты с ОКИБЭ в разгаре болезни,

которые были рандомизированы в 2 группы. Пациентам 1-й группы (n=30) проводилась стандартная этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия, начиная со 2-3 дня пребывания в стационаре и в течение месяца; использовались пробиотические препараты Bacillus subtilis (Споробактерин) или Bifidobacterium bifidum (Бифидобактерин), во 2-й группе пациентов (n =30) дополнительно к терапии пациентов 1-й группы назначался препарат Закофальк®, состоящий из бутирата кальция 250 мг и пребиотика инулина – 250 мг (БК+И) по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней. Подтверждение диагноза осуществлялось теми же методами, что и на 1-м этапе, проводились аналогичные лабораторные исследования в динамике болезни (ОАК, биохимические параметры крови). Кроме этого в разгаре болезни оценивался уровень ОХ и ТГ, в разгаре и в период реконвалесценции определяли показатели ФК и I-FABP. Через месяц у пациентов обеих групп выполнялась копрограмма и определялись ФК, и ТГ сыворотки крови. В течение полугода от момента заболевания пациенты находились под наблюдением для оценки вероятности развития СРК в обеих группах (Табл. 3.1).

3.2. Характеристика клинических групп

Согласно поставленным задачам во II-ю (клиническую) часть работы были отобраны 110 пациентов с ОКИБЭ.

Все больные проходили стационарное лечение на базе инфекционных отделений ГБУЗ РА «АРКИБ». Больные включались в исследование на условиях добровольного информированного согласия. Критерии включения/исключения в исследование на обоих этапах II части работы были следующие.

<u>Критерии включения в клиническое исследование</u>

1. Больные, находящиеся на стационарном лечении, обоего пола, любой расы
2. Возраст: 18-60 лет

3. Клинические проявления ОКИБЭ средней тяжести (острое начало заболевания с диареей без патологических примесей, либо с примесью слизи в кале, повышение температуры тела, интоксикация, боли в животе схваткообразного характера, +/- наличие тошноты или рвоты).

4. Лабораторно верифицированная ОКИБЭ бактериологическим методом.

Критерии исключения из клинического части исследования

1. Имеющаяся тяжелая коморбидная патология: хроническая сердечная недостаточность выше IIа стадии, декомпенсированные болезни печени, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет в стадии декомпенсации.

2. Исключающими факторами также являлись наркотическая и алкогольная зависимости, расстройства ментальной сферы, затрудняющие контакт, отказ пациента от участия в исследовании.

3. Хронические заболевания ЖКТ в стадии обострения, СРК в анамнезе.

4. Длительность болезни на момент поступления в стационар более 48 часов.

5. Лихорадка на момент госпитализации свыше 39^0 С.

6. Примеси крови при макроскопическом исследовании.

7. Острые хирургические или гинекологические заболевания.

8. Острая фаза инфаркта миокарда.

9. Антибактериальная терапия в течение 2-х недель до госпитализации.

10. Употребление алкогольных напитков в течение 2-х недель до госпитализации.

11. ОКИ без лабораторного подтверждения бактериологическим или молекулярно-генетическим методом бактериальной этиологии.

12. ОКИ бактериальной этиологии с тяжелой формой заболевания.

В соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 1964, 2013 ред.) в работе со здоровыми людьми и пациентами соблюдались этические принципы [178].

Характеристика пациентов на 1 этапе II части исследования

В группе, состоящей из 50-ти пациентов с клиническими проявлениями ОКИБЭ чаще встречались лица женского пола (мужчины - 44%, женщины - 56%), но достоверной разницы между частотой встречаемости не было. Преобладали лица в возрасте от 18 до 35 лет (50%) и от 51 до 65 (38%), $p>0,05$. Значимо меньше был удельный вес пациентов средней возрастной группы от 36 до 50 лет (12,0%), $p<0,05$. По социальной принадлежности чаще встречались рабочие (32 %) и неработающие (24%), удельный вес служащих (16%), учащихся (14%), пенсионеров (14%) был меньше. Тем не менее достоверных различий между отдельными социальными группами не было (Табл. 3.2).

Все пациенты имели среднетяжелую форму болезни. Основные для ОКИ симптомы, такие как диарея и повышение температуры тела, зафиксированы у 100% пациентов. У больных, со слов, отсутствовали сопутствующие заболевания, не выявлялись они и при проведении объективного осмотра и лабораторного скрининга, что соответствовало критериям включения (Табл 3.2).

Эта выборка пациентов представляла собой типичную структуру спорадической госпитализированной заболеваемости ОКИБЭ среди взрослого населения, в которой в последующем, на основании анализируемых лабораторных параметров в разгаре болезни и 6-ти месячного наблюдения с помощью дискриминантного анализа, определялся риск развития ПИСРК.

В соответствии с Римскими критериями IV пересмотра (2016 г.), диагноз ПИСРК ставился после перенесенной ОКИБЭ при наличии у пациентов рецидивирующих болей в животе, не менее 1 суток в течение недели за последние 3 месяца, ассоциированных с двумя и более критериями: дефекацией; изменением количества и формы стула при отсутствии органических причин для их возникновения и отсутствии «симптомов тревоги» и общей длительности симптомов не менее 6 месяцев [85].

Постановка диагноза осуществлялась гастроэнтерологом после исключения других заболеваний со сходной клинической симптоматикой.

Таблица 3.2

Демографическая и клиническая характеристика группы больных с ОКИБЭ на 1-м этапе II части исследования

Признак	Характеристика признака	абс/M±m (%)
Пол	Мужчины	22/44,0±7,0
	Женщины	28/56,0±7,0
Возраст	18-35 лет	25/50,0±7,1
	36-50 лет	6/12,0±4,6
	51-65 лет	19/38,0±6,9
Социальный статус	Рабочий	16/32,0±7,1
	Служащий	8/16,0±7,1
	Учащийся	7/14,0±7,1
	Неработающий	12/24,0±7,1
	Пенсионер	7/14,0±7,1
Сопутствующие заболевания ЖКТ	Хронический гастрит	0/0+2,0
	Хронический дуоденит	0/0+2,0
	Хронический энтерит	0/0+2,0
	Постхолецистэктомический синдром	0/0+2,0
Основные симптомы при поступлении	лихорадка	50/100-2,0
	схваткообразные боли в животе	47/94±3,4
	диарея	50/100-2,0
	рвота	26/32,0±7,1
	тошнота	38/56,0±6,0

Пациенты получали патогенетическую и симптоматическую терапию. Она состояла из регидратационной терапии такими инфузионными препаратами, как растворы Квартасоль, Ацесоль, Трисоль и др. Объем регидратационной терапии зависел от степени обезвоживания и веса больного , составляя от 40 до 60 мл/кг на этапе первичной регидратации. При проведении дезинтоксикационной терапии назначались 5% раствор глюкозы, Реамберин. После купирования рвоты или отсутствия тошноты больным проводилась пероральная регидратация (Глюкосолан, Регидрон) до нормализации стула. Энтеросорбенты назначались в первые 2-5 дней

стационарного лечения (лигнин гидролизный, кремния диоксид коллоидный, диосмектит). Из средств симптоматической терапии по показаниям использовались противорвотные (метоклопрамид) и спазмолитические (папаверин, дротоверин) препараты. Антибактериальные препараты не назначались. Со 2-3 дня заболевания (с момента исчезновения тошноты и рвоты) пациенты в течение месяца получали пробиотические препараты на основе Bacillus subtilis или Bifidobacterium bifidum.

Характеристика пациентов на 2 этапе II части исследования

Все пациенты (n=60) в 2021- 2023 гг и 1 кв. 2024 гг. проходили лечение в стационарных условиях и были госпитализированы в первые 48 часов от момента проявления первых клинических симптомов болезни (диарея, тошнота, рвота, лихорадка, общая интоксикация).

Рандомизацию пациентов 2 группы осуществляли с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в SPSS. По возрасту, полу, социальному статусу, коморбидной патологии и основным клиническим и лабораторным параметрам при поступлении группы оказались сопоставимы, что и позволило провести в дальнейшем их сравнительное исследование (Табл. 3.3-3.4). Предварительно бактериальная природа ОКИ предполагалась на основании ОАК, взятого у пациента в приемном отделении, по наличию лейкоцитоза и/или сдвига лейкоцитарной формулы влево. В последующем в том случае, если бактериальная этиология заболевания не подтверждалась, пациент исключался из исследования. Необходимо выделить, что эти группы пациентов по демографическим и социальным признакам также практически не отличались от когорты пациентов на I этапе клинической части исследования и отражали спорадическую госпитализированную структуру заболеваемости ОКИБЭ среди взрослого населения.

1-я группа пациентов получала стандартную патогенетическую терапию и симптоматическую терапию (аналогично пациентам на 1-м этапе II-й (клинической) части исследования, в том числе в течение месяца пробиотические препараты.

Таблица 3.3.

Демографические показатели и коморбидная патология в исследуемых группах больных на 2-м этапе клинической (II-й) части исследования

Признак	Характеристика признака	абс./M±m (%)		p
		1-я группа (С), n =30 (1)	2-я группа (БК+И), n=30 (2)	
Пол	Мужской	15 (50)	21 (70)	0,114
Возраст	средний	34 (28-55)	39 (29-57)	0,605
	18-35 лет	18 (60,0±8,9)	21 (70,0±8,4)	>0,05
	36-50 лет	9 (30,0±8,4)	7 (20±8,9)	>0,05
	51-65 лет	3 (10±5,5)	2 (6,7±4,6)	>0,05
Социальный статус	Рабочий	7 (23,3±7,7)	7 (23,3±7,7)	>0,05
	Служащий	5 (16,7±6,8)	9 (30,0±8,4)	>0,05
	Учащийся	7 (23,3±7,7)	7 (23,3±7,7)	>0,05
	Неработающий	8 (26,7±8,1)	5 (16,7±6,8)	>0,05
	Пенсионер	3 (10±5,5)	2 (6,7±4,6)	>0,05
Коморбидная патология	Артериальная гипертензия	2 (6,7±4,6)	3 (10±5,5)	>0,05
	ИБС	0 (0+3,3)	1 (3,3±3,3)	>0,05
	Атопический дерматит	1 (3,3±3,3)	2 (6,7±4,6)	>0,05
	Хронический пиелонефрит	1 (3,3±3,3)	0 (0+3,3)	>0,05
	Хронический гепатит С	2 (6,7±4,6)	1 (3,3±3,3)	>0,05
ОКИ в анамнезе		0 (0+3,3)	0 (0+3,3)	>0,05

Пациентам 2-й группы со 2-3 дня с момента поступления в стационар дополнительно к схеме терапии 1-й группы назначали препарат БК+И по 1 таблетке 3 раза в день в течение месяца, который с патогенетической точки зрения являлся оптимальным для коррекции выявленных патологических нарушений в на 1-м этапе клинического исследования.

Таблица 3.4.

Основные клинические и лабораторные показатели исследуемых групп больных при поступлении в стационар на 2-м этапе клинической части исследования

Клинические и лабораторные данные		Частота встречаемости оцениваемых данных (абс/M±m,%) в группах пациентов		p
		1-я группа (сравнения), n=30 (1)	2-я группа (БК+И), n=30 (2)	
Лихорадка		28 (93,3±5,5)	29 (96,7±3,3)	>0,05
Симптомокомплексы со стороны ЖКТ	гастроэнтерит	8 (26,6±8,1)	10 (33,3±8,6	>0,05
	Гастроэнтероколит	18 (60±8,9)	13 (43,3±9,0)	>0,05
	энтероколит	4 (13,3±6,2)	7 (23,3±7,7)	>0,05
день болезни	1-й день	24 (80,0±7,3)	25 (83,3±6,8)	>0,05
	2-й день	6 (20,0±7,3)	5 (16,7±6,8)	>0,05
	3-й день	0 (0+3,3)	0 (0+3,3)	>0,05
лейкоцитоз		19 (63,3±8,8)	15 (50+9,1)	>0,05
ускоренное СОЭ		27 (90,0±5,5)	26 (86,7±6,2)	>0,05

3.3. Методы исследования

Помимо ОАК и биохимического анализа крови (мочевина, креатинин, билирубин, АлАт, АсАт, калий, натрий, хлор, кальций) и копрограммы пациентам проводилась верификация этиологии двумя методами: микробиологическим и молекулярно-генетическим (ПЦР), определялся липидный и фосфолипидный спектр сыворотки крови, проводилась оценка уровня I-FABP в сыворотке крови, а также в кале определялся ФК, определение КЦЖК в кале выполнялось методом газожидкостной хроматографии.

Микробиологическое исследование кала на патогенные энтеробактерии

Для бактериологического исследования кала на энтеропатогенную группу бактерий взятие материала осуществляли из прямой кишки с

использованием стерильного пластикового зонд-тампона, вводимого в задний проход на глубину 6-8 см, прижимая к стенке с одновременно медленными легкими вращательными движениями вокруг оси, собирая биологический материал с крипт кишечника. Зонд-тампон помещали в пробирку с транспортной средой КериБлейр и доставляли в бактериологическую лабораторию. Затем посев кала производили на среды обогащения, далее для выделения чистой культуры использовали элективные питательные среды (среда Левина, среда Эндо, кровяной агар, шоколадный агар, среда висмут-сульфит-агар и т.д.) с последующей идентификацией возбудителя. Бактериологическое исследование включало три этапа: а) посев биоматериала на питательные среды, б) выделение чистой культуры, в) идентификацию полученной культуры до вида и внутривидовую биохимическую дифференциацию с применением сывороток диагностических сальмонеллезных адсорбированных О-поливалентных для реакции агглютинации на стекле (производство ЗАО «Эколаб»), набора реагентов «Сыворотки и иммуноглобулины диагностические эшерихиозные для реакции агглютинации» (производство ЗАО «Эколаб»), сыворотки диагностические шигеллезные сухие для реакции агглютинации (поливалентная Зонне, Флекснера I-VI), производства ООО «Реагент».

Молекулярно-генетическое исследование приготовленной суспензии кала путем центрифугирования для обнаружения ДНК/РНК этиологических агентов кишечных инфекций методом полимеразно-цепной реакции с использованием амплификатора «ДТ-прайм» (ДНКтехнология, Россия) для выделения ДНК бактерий рода *Shigella spp*., *Salmonella spp*., энтероинвазивных *E.coli*, термофильных кампилобактерий (*Campylobacter spp* .), а также аденовирусов группы F (*Adenovirus F*) и РНК ротавирусов группы А, астровирусов, норовирусов 2-го генотипа с применением набора реагентов «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL» производитель ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (ЦНИИЭ).

Клинические случаи микст-инфекции: сочетание верифицированной ОКИБЭ с диареей вирусной этиологии, выявленной методом ПЦР, в исследование не включали.

Все молекулярно-генетические и микробиологические исследования были проведены на базе микробиологической лаборатории ГБУЗ РА «АРКИБ».

Анализ показателей липидного и фосфолипидного профиля сыворотки крови

Для выполнения оценки липидного профиля забор крови осуществлялся на 2-3-ий день заболевания. Показатели липидного спектра, такие как триглицериды, общий холестерин, липопротеиды низкой и высокой плотности определялись ферментативным колориметрическим методом (GPO-POD). Проведена оценка уровней аполипопротеина-В (Apo B) и аполипопротеина А1 (Apo AI) – белковых компонентов структуре липопротеинов – комплексов, транспортирущих липиды в крови [8]. Фосфолипиды сыворотки крови, такие, как фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, сфингомиелин, и фосфатидилэтаноламин, выделяли и фракционированировали унифицированным методом тонкослойной хроматографии. Содержание каждой отдельной фракции выражали в процентах относительно уровня общих фосфолипидов. Исследование проводилось на базе лаборатории нутрициологии и экологии НИИ комплексных проблем Адыгейского государственного университета, Майкоп (НИИКП АГУ) (зав. лабораторией – д.б.н., профессор Цикуниб А.Д.).

За коэффициент проницаемости мембран было принято соотношение сфингомиелин/фосфатидилхолин.

Определение КЦЖК в кале

Определение КЦЖК в кале выполнялось методом газожидкостной хроматографии. Определяли абсолютное и относительное значение следующих односновных карбоновых кислот, содержащих не более 6 атомов углерода: С2 (уксусная), С3 (пропионовая), С4 (масляная), С5 (валериановая), С6 (капроновая) а также абсолютный и относительный уровень

изовалериановой кислоты (изоС5), изомеров масляной кислоты (изоС4) изокапроновой кислоты (изоС6) - изоСn ∑ (изоС4+изоС5+изоС6). Расчетными величинами являлись: отношение суммарного уровня изомеров к кислотам (ИзоСn/Сn), отношение изовалериановой кислоты к валериановой (изоС5/С5), общее содержание КЦЖК ∑ (С2+…С6), анаэробный индекс (С2—С4) рассчитывался из отношения суммы пропионовой и масляной кислот к ацетату. Все анализы были проведены в лаборатории «Инвитро» (филиал в г. Майкоп).

Определение ФК

Количественное определение ФК в образцах человеческого кала проводили методом иммуноферментного анализа с помощью фотометра BioRad («BioRad Laboratories, Inc» (Япония) с использованием наборов производства «R-Biopharm AG», Дармштадт (Германия) в иммунологической лаборатории ГБУЗРА «АРКИБ» (г. Майкоп).

Определение I-FABP

I-FABP в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов производства «Хайкалт Биотехнолоджи Б.В.» (Нидерланды), предназначенных для количественного определения человеческого I-FABP в сыворотке крови. Иммуноферментные исследования проводили на фотометре BioRad («BioRad Laboratories, Inc» (Япония). Исследование также выполнялось на базе лаборатории ГБУЗРА РА «АРКИБ» (г. Майкоп).

За норму были приняты показатели фосфолипидного спектра, ФК, I-FABP, у 30 условно здоровых людей, сопоставимые по полу и возрасту с клиническими группами.

Методы статистической обработки

Для проверки нормальности распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В случаях нормального стандартного распределения количественный показатель представлялся как среднеарифметическое (M), со стандартным отклонением (±SD) и 95% доверительным интервалом (95% ДИ). При ненормальном распределении

количественный показатель был представлен в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25-75%Q).

Для анализа межгрупповых отличий при нормальном распределении применяли t-критерий Стьюдента, при ненормальном - U-критерий Манна-Уитни.

При сопоставлении независимых категориальных переменных использовался коэффициент корреляции χ2 Пирсона, либо точный тест Фишера также с применением post-hoc анализа.

При построении прогностических моделей использовали метод бинарной логистической регрессии с коррекцией точки cut-off при помощи ROC анализа и проведением дискриминантного анализа. Для выявленных предикторов в модели рассчитывали скорректированное отношение шансов (AOR).

Номинальные данные представлялись абсолютным числом наблюдений и приведением процентной доли признака в подгруппах.

В прцессе проведения статистической выборки за критический уровень значимости принимали $p<0,05$.

ГЛАВА IV. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОКИ В РЕСПУБЛИКЕ АДЫГЕЯ

Как указывалось в обзоре литературы, в последнее время в странах с развитой экономикой отмечается снижение частоты встречаемости ОКИБЭ, и рост ОКИ вирусной этиологии (ОКИВЭ), в то время как в развивающихся государствах по-прежнему преобладают бактериальные кишечные инфекции. Вместе с тем более чем в 70% случаев причину ОКИ выявить не удается, поэтому возможность оценки спектра возбудителей, вызывающих спорадическую заболеваемость, нередко является проблематичным [35]. Следует добавить, что среди причин бактериальных диарей могут быть как условно-патогенные бактерии, так и патогенные микроорганизмы, что требует в ряде случаев дифференцированного подхода к терапии [1, 3].

Республика Адыгея, расположенная на юго-западе России, отличается особенностями ландшафта (сочетание равнин и гор), близостью Черного моря , что способствует формированию умеренно теплого и мягкого климата, национальным укладом жизни, обусловленным многонациональным составом, среди которого преобладают русские (57,9%), а также адыги (адыгейцы, черкесы и кабардинцы) (23,0%). В связи с этим структура заболеваемости ОКИ в республике также может иметь свои особенности, что требовало уточнения перед началом клинической части исследования [93].

С 2017 по 2023 гг. в республике зарегистрировано 6115 случаев ОКИ. Заболеваемость в различные годы варьировала от 76,8 до 309,8 на 100 000 населения и была на 29-56% меньше в сравнении с интенсивным показателем заболеваемости ОКИ по РФ (Рис. 4.1). Удельный вес детского населения в структуре заболевших в Адыгее варьировал от 58,5% до 75,1%, что было сопоставимо с показателями в целом в РФ (66,6-74,0%) (Рис. 4.1).

Следует отметить, что по сравнению с общероссийскими показателями, частота ОКИ установленной этиологии отличалась более низким удельным весом, составляя от 7,0% до 38,1% всех ОКИ (в РФ 26,2-37,2%) в изучаемый

период (Табл. 4.1, Рис. 4.1-4.2). В допандемический период с 2017 по 2019 гг. в Адыгее заболеваемость ОКИ отличалась относительной стабильностью, составляя от 295,6 до 309,8 на 100 тысяч населения (от 1368 до 1405 случаев в год). (Табл. 4.1, Рис. 4.1). В этот период в структуре лабораторно подтвержденных кишечных инфекций преобладали ОКИ вирусной этиологии (54,9-66,3%) (Рис. 4.3). Во время пандемии существенно снизилось количество зарегистрированных больных с ОКИ (в 3,2-3,6 раз), что, вероятнее всего, связано как с ограничительными мероприятиями, так и неспецифическими мерами профилактики, а также уменьшением обращаемости за медицинской помощью больных с нетяжелыми формами ОКИ (Табл. 4.1).

Следует отметить, что в период наблюдения в 2020-2022 гг. отмечалось также снижение числа ОКИ, в том числе с установленным возбудителем, (Рис. 4.2), что было связано с переориентацией диагностической мощности лабораторий республики на диагностику SARS-CoV2. В 2020-2022 г на фоне существенного сокращения случаев ОКИ процентное соотношение кишечных инфекций бактериальной и вирусной этиологии изменилось. Среди верифицированных ОКИ начали преобладать инфекции бактериальной этиологии, составив 56,9%-84,6% (Рис.4.3). В 2023 г на фоне увеличения случаев ОКИ (150,8 на 100 000 населения), но не достигших уровня допандемического периода, стали вновь доминировать ОКИВЭ, составив 70,3% всех ОКИ установленной этиологии (Рис. 4.3).

В связи с низким уровнем верификации ОКИ в республике представлялся актуальным анализ структуры госпитализированной заболеваемости ОКИБЭ для последующего усовершенствования тактики ведения этих больных, а также дифференцированного подхода при лечении пациентов с ОКИ неустановленной этиологии.

Мы провели анализ клинических, анамнестических и лабораторных данных 360 медицинских карт взрослых пациентов с ОКИБЭ, проходивших стационарное лечение в 2017-2023 гг. и 1-кв. 2024 в ГБУЗ РА «АРКИБ» (Табл . 4.2) по данным кабинета статистики ЛПУ и медицинским картам

стационарных пациентов. Медианный возраст пациентов составил 36,4 лет, среди пациентов преобладали пациенты женского пола — 57,8%.

Таблица 4.1.

Структура заболеваемости ОКИ в республике Адыгея в период с 2017 по 2023 гг. (по данным ТУ Роспотребнадзора по республике Адыгея)

Годы	ОКИ установленной этиологии, n/%			ОКИ неустановленной этиологии, n/%	Всего, n/%
	Вирусной	Бактериальной	Всего n/%		
2023	121/16,11	51/6,79	172/22,90	579/77,10	751/100
2022	21/3,58	45/7,68	66/11,26	520/88,74	586/100
2021	4 /1,08	22/5,93	26/7,01	345/92,99	371/100
2020	25 /7,02	33/9,27	58/16,29	298/83,71	356/100
2019	218/15,93	179/13,08	397/29,02	971/70,97	1368/100
2018	272/21,28	215/16,82	487/38,11	791/61,89	1278/100
2017	327/23,27	166/11,81	493/35,08	912/64,91	1405/100
Всего за 7 лет	988/16,15	711/11,63	1699/27,78	4416/72,2	6115

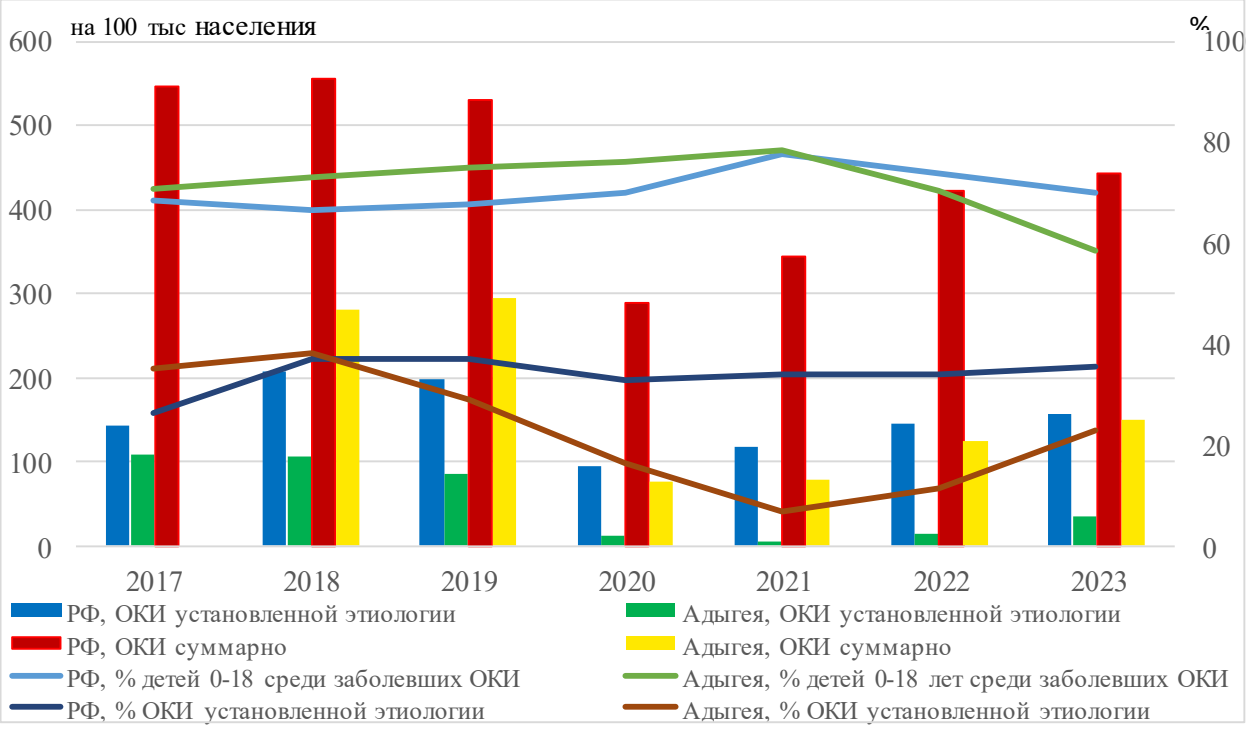

Рисунок 4.1. Сравнительный анализ заболеваемости ОКИ РФ и Республике Адыгея в 2017-2023 гг. (по данным Федеральной службы государственной статистики)

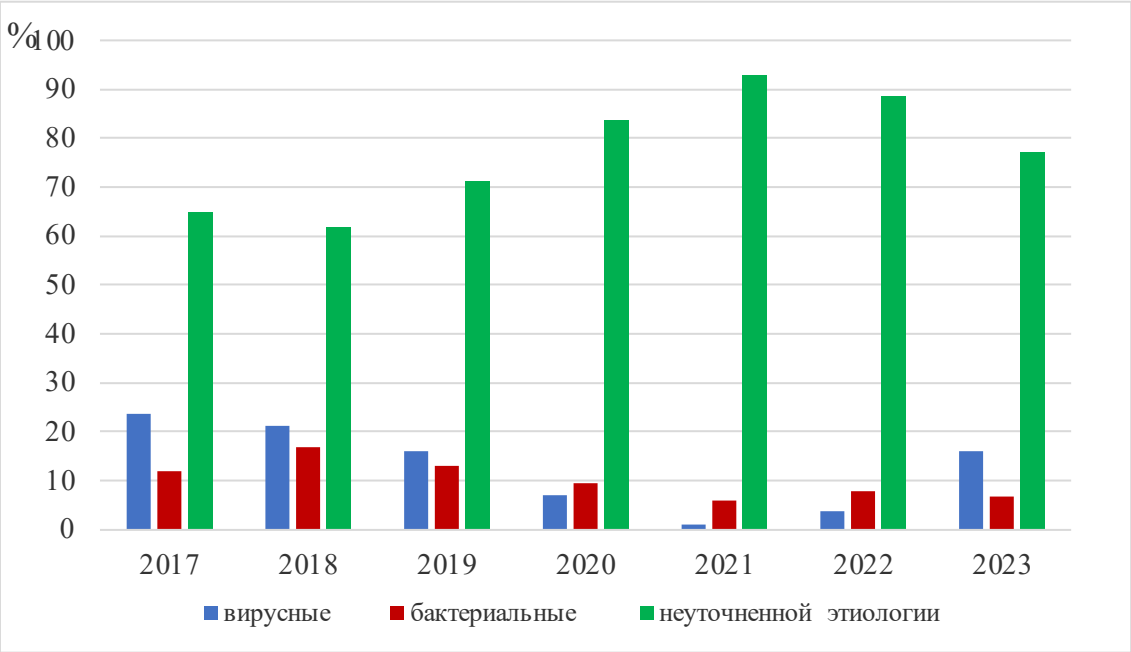

Рисунок 4.2. Структура ОКИ за 2017-2023 гг. в Республике Адыгея.

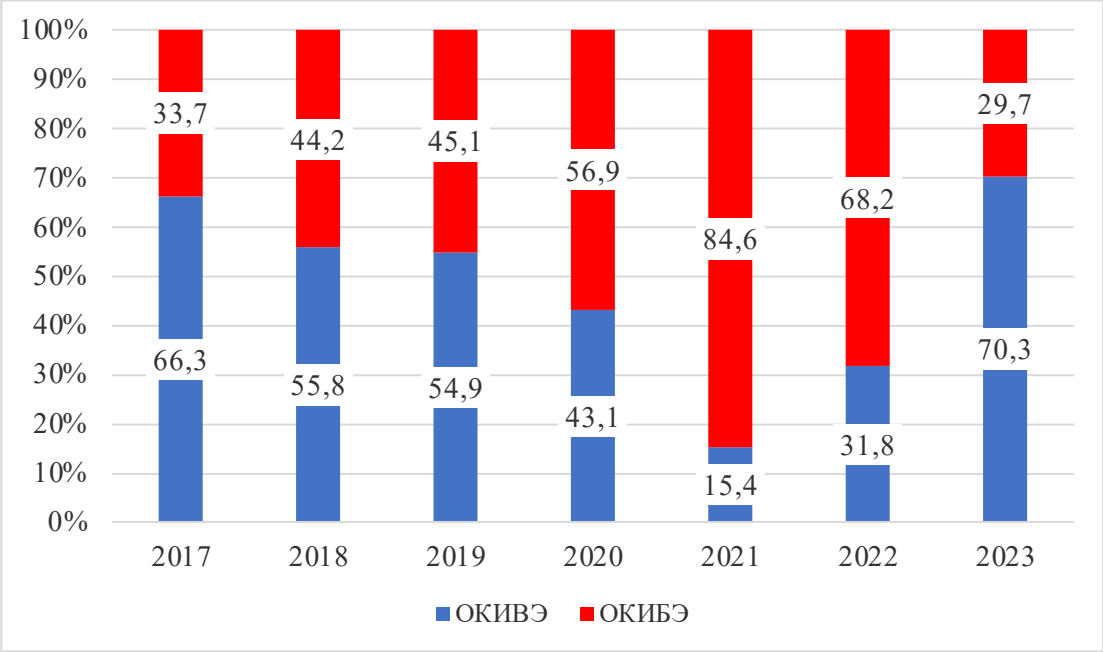

Рисунок 4.3. Удельный вес ОКИВЭ и ОКИБЭ в структуре заболеваемости ОКИ установленной этиологии

При анализе этиологического состава госпитализированной заболеваемости ОКИБЭ отмечено, что большая доля бактериальных острых кишечных

инфекции представлена сальмонеллезом, вызванная S.enteritidis, которая наблюдалась в 69,2% случаев, шигеллез, вызванный Sh. sonnei - 15,8% случаев (Табл. 4.2., Рис. 4.4).

Значительно меньший удельный вес составили ОКИ, вызванные Campylobacter jejuni – 5,3% случаев и эшерихиоз, вызванный энтеротоксигенными штаммами O25:K11 и энтероинвазивными штаммами O86:K61 – 5,0% случаев (Табл. 4.2., Рис. 4.4).

ОКИ со среднетяжелой формой были выявлены в 89,2% (321 случая), тяжелые формы заболевания у 10,8% пациентов (39 человек). Повышение температуры тела зафиксировано в 93,1 % случаев (335 человек). Симптомы интоксикационного синдрома были непродолжительными и составили от 3,1 до 5,1 дней и коррелировали по времени с длительностью абдоминальных болей. (Me=4,0). При оценке симптомов диспепсии установлено, что диарея и боли в животе отмечены во всех случаях, рвота зарегистрирована у 223 (61,9%).

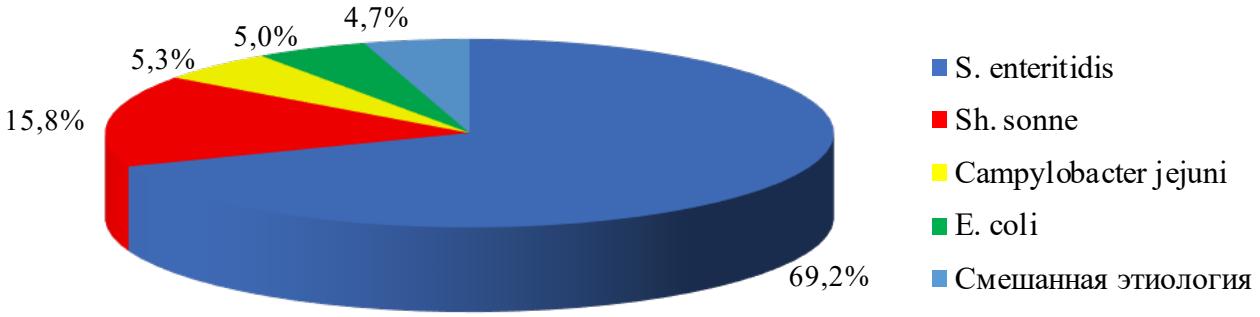

Рисунок 4.4. Этиологическая структура госпитализированной заболеваемости ОКИБЭ в 2017-2023 гг.

Таблица 4.2.

Клинико-анамнестические и лабораторные данные взрослых пациентов с ОКИБЭ, проходившим лечение в ГБУЗ РА «АРКИБ» в 2017-2023 и 1-м квартале 2024

Показатель		Пациенты с ОКИ (n=360)
Возраст (полных лет), Me [IQR]		36,4 [27-59]
Мужской пол, n (%)		154 (42,8%)
Предшествующие ОКИ в течение последних 5 лет, n (%)		25 (6,9%)
Хронические заболевания, n (%)		41 (11,4%)
Встречаемость лихорадки, n (%)		335 (93,1%)
Встречаемость рвоты, n (%)		223 (61,9%)
Диарея, n (%)		360 (100%)
Схваткообразные боли в животе, n (%)		360 (100%)
Форма тяжести, n (%)	средне-тяжелая	321 (89,2%)
	тяжелая	39 (10,8%)
Продолжительность	диареи, дни, Me [IQR]	4,3 [2,8-5,7]
	болей в животе, дни, Me [IQR]	4,1 [2,5-5,1]
	лихорадки, дни, Me [IQR]	2,4 [1,1-3,3]
Койко-день, Me [IQR], дни		8,3 [6,5-10,2]
Формы заболевания по клиническим проявлениям	Гастроэнтерит, n (%)	72 (20%)
	Гастроэнтероколит, n (%)	151 (41,9%)
	энтероколит, n (%)	137 (38,1)
Удельный вес пациентов с различной продол-жительностью госпитализации, n %	5-7 койко-дней	272 (75,6%)
	8-9 койко-дней	58 (16,1%)
	10-11 койко-дней	30 (8,3%)
Удельный вес пациентов с различным сроком госпитализации (от начала болезни), n %	до 48 часов от начала болезни	278 (77,2%)
	от 48 до 72 часов	58 (16,1%)
	позже 72 часов	24 (6,7%)
Этиология ОКИ бактериальной этиологии		
S. enteritidis, n (%)		249 (69,2%)
Sh. sonne, n (%)		57 (15,8%)
Campylobacter spp., n (%)		19 (5,3%)
E. coli, n(%)		18 (5,0%)
Смешанной бактериальной этиологии		17 (4,7%)
Копрограмма		
Лейкоциты 4-7, n (%)		102 (28,3%)
Лейкоциты 8-15, n (%)		186 (51,7%)
Эритроциты 4-9, n(%)		73 (20,3%)
Эритроциты 10-20, n(%)		24 (6,7%)

При интерпретации показателей копрограммы в 51,7% (186 случаев) выявлены изменения в виде повышения лейкоцитов от 8 до 15, а эритроциты от 4 и выше в препарате отмечены у 97 больных (27,0%). Соответсвенно, у большинства пациентов с ОКИБЭ наблюдались энтероколитический вариант заболевания с более выраженным экссудативным и менее выраженным секреторным типами диареи [80]. Микроскопические признаки гемоколита зафиксированы в 27,0%.

Сальмонеллез верифицировался в 69,2% случаев и доминировал в этиологической структуре ОКИБЭ [102, 89, 82]. У всех госпитализированных пациентов с сальмонеллезом была зарегистрирована S. enteritidis. Превалирование S. enteritidis, как основного этилогического фактора при сальмонеллезе, отмечено также в работах Горелова А.В., Малеева В.В. и др. [2, 19, 63]. К числу ранних симптомов при ОКИБЭ при среднетяжелой и тяжелой формах инфекции относится лихорадка [73]. В нашем исследовании получены аналогичные данные: повышение температуры тела отмечалось в 93,1% случаев.

В клинической картине преобладала энтероколитическая форма инфекции. Вероятнее всего, что значительную долю ОКИ неустановленной этиологии с симптомами лихорадки и энтероколита в Республике Адыгея также представлена больными с ОКИБЭ. Для доказательства этой гипотезы требуются более глубокие сравнительные исследования крови и фекалий у больных с ОКИ неустановленной и установленной этиологии, с указанной симптоматикой.

Таким образом, в Республике Адыгея отмечается более низкая заболеваемость ОКИ, в том числе ОКИБЭ, в целом по сравнению с общероссийскими показателями. Тем не менее ОКИБЭ также являются актуальными инфекциями для взрослого населения Адыгеи, так как демографическая структура ОКИБЭ была представлена в в основном лицами трудоспособного возраста, в большей степени женщинами. В структуре ОКИБЭ преобладает сальмонеллез, вызванный S. Enteritidis. Чаще встречается средне-тяжелая

энтероколитическая форма с преимущественно экссудативным компонентом диареи.

Помимо временной утраты трудоспособности, ОКИБЭ, согласно научным публикациям, также чреваты долговременными последствиями в острый период болезни, ведущими к развитию ПИСРК. По данным разных авторов этот синдром регистрируется 7–32% пациентов, перенесших заболевание в течение нескольких месяцев [84, 156, 58]. Существуют исследования, показывающие значительное влияние сальмонеллезной инфекции на липидный спектр сыворотки крови, что также может приводить к долговременным последствиям для организма [45, 46]. Целый ряд научных работ связывают развитие ПИСРК после ОКИБЭ со сдвигом распределения КЦЖК или снижением их концентрации в кишечнике [113].

Особенностям нарушения липидного обмена при ОКИБЭ, факторам риска развития ПИСРК после перенесенной инфекции, а также оптимизации терапии этих заболеваний, ориентированной на снижение риска долговременных последствий у реконвалесцентов ОКИБЭ, посвящены следующие главы работы.

ГЛАВА V. НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ И ИХ ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Ряд исследователей считают, что основной причиной ПИСРК являются ОКИБЭ, после которых частота развития этого синдрома доходит до 25-30% [68, 116, 147]. На возникновение ПИСРК оказывают влияние не только отклонения в микробиоте кишечника вследствие перенесенной ОКИ, но и изменения в показателях липидного обмена, ассоциированные со сдвигом в качественном и количественном составе экзометаболитов кишечной микрофлоры, а именно КЦЖК [78]. КЦЖК принимают участие в сохранении гомеостаза и обеспечении всех функций толстого кишечника, выступая в роли регуляторных молекул энергетического обмена и иммунитета. Известно, что моносахариды ферментируются микрофлорой в различные КЦЖК, такие, как ацетат, бутират и пропионат. Это и объясняет влияние микробиоты на различные звенья липидного обмена посредством синтеза сигнальных молекул [71].

Тем не менее, до настоящего времени нет полноценных данных, касающихся нарушений липидного и фосфолипидного спектра, а также КЦЖК при ОКИБЭ, и ассоциативным связям этих нарушений в острый период болезни с формированием ПИСРК. С учетом недостаточной доступности этих методов исследования в рутинной практике также имеется необходимость экстраполяции выявленных нарушений на доступные в клинической практике лабораторные показатели. Это поможет своевременно внести коррективы в проводимое пациентам лечение на основе принципов персонифицированной терапии. Вышеуказанное и послужило основой для проведения клинической части исследования, посвященного изучению липидного и фосфолипидного спектра у больных с ОКИБЭ и связи этих нарушений с формированием ПИСРК.

Клинические и демографические характеристики группы, состоящей из 50 больных, проходивших курс лечения в ГБУЗ РА «АРКИБ» в 2017-2020

годах, изученные на 1-м этапе II (клинической) части исследования, изложены в Главе III (параграф 3, таблица 3.2).

Характерные для ОКИ симптомы, такие, как лихорадка и диарея, были отмечены у 100% пациентов. Длительность диареи варьировала от 2-х до 4-х дней у 72% (34) больных, а от 5-ти до 8-ми у 36% (16), $p<0,01$ (Табл. 5.1).

Доминирующим симптомокомплексом со стороны ЖКТ был энтероколитический (48%), и гастроэнтероколитический (34%) варианты. Значимо чаще лихорадка имела продолжительность 1-2 дня (64%), реже 3-4 дня (26%), более 4-х дней лихорадка регистрировалась в 10% (Табл. 5.1, Рис. 5.1). В этиологической структуре превалировал сальмонеллез (S. Enteritidis) - 70,0% случаев, шигеллез (Sh. Sonne) зарегистрирован в 14,0%. В 6% выявлены ОКИБЭ, вызванные энтеротоксигенными E.coli серогруппы O25:K11 и энтеропатогенными E coli O86:K61. 10% случаев пришлось на кампилобактериоз (C. Jejuni). Все пациенты имели среднетяжелую форму заболевания, в исследуемой группе не было пациентов, согласно критериям исключения (см. главу III), с хронической сердечной недостаточностью выше IIA, декомпенсированными заболеваниями печени, хронической почечной недостаточностью, сахарным диабетом в стадии декомпенсации.

У большинства больных (54%) отмечался лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (80%), ускоренная СОЭ (76%). У всех пациентов отмечалось повышение уровня СРБ и ПКТ. Показатели мочевины оказались повышенными у 36% пациентов, креатинина – у 14%. У 28% больных отмечалось повышение уровня билирубина.

Медианный уровень натрия составил 98,5 ммоль/л, гипонатриемия развилась у всех пациентов (100%) на фоне ОКИБЭ. Медианное значение калия составило 3,95 ммоль/л, у 6% пациентов отмечалось снижение уровня калия, а у 4% пациентов, напротив, развилась гиперкалиемия. Медианный уровень ФАН составил 86 ед, повышение у 12% пациентов, понижение у 14 % больных. У 82% больных отмечались воспалительные изменения в

копрограмме в виде повышенного количества лейкоцитов, в 20% случаев отмечалось повышенное содержание эритроцитов (Табл. 5.2).

Таблица 5.1.

Основные клинические проявления и их продолжительность в группе пациентов с ОКИБЭ

Признак	Характеристика признака	Абс / M±m (%)
Диарея	Встречаемость при поступлении	50 / 100-2,0
Длительность диареи	1-4 дня	34 / 72±6,7
	5-8 дней	16 / 36±7,1
Тип симптомокомплекса	Острый энтерит	8 / 18,0±5,4
	Острый гастроэнтерит	7 / 14±4,9
	Острый гастроэнтероколит	9 / 18,0±5,4
	Энтероколит	26 / 52±7,1
Лихорадка	Встречаемость при поступлении	50 / 100-2,0
Длительность лихорадки	1-2 дня	32 / 64,0±6,8
	3-4 дня	13 / 26,0±6,2
	5-6 дней	5 / 10,0±4,2
Схваткообразные боли в животе	Встречаемость при поступлении	47 / 94,0±3,4
Длительность схваткообразных болей в животе	1-2 дня	32 / 64,0±6,8
	3-4 дня	9 / 18,0±5,4
	5-6 дней	6 / 12,0±4,6
Рвота	Встречаемость при поступлении	26 / 32,0±7,1
Длительность рвоты	1-2 дня	16 / 32,0±7,1
Тошнота	Встречаемость при поступлении	38 / 56,0±6,0
Длительность тошноты	1 день	31 / 62,0±6,9
	2-3 дня	7 / 14,0±4,9
Эксикоз	1-3%	34 / 68±6,7
	4-6%	26 / 32,0±7,1
Формы заболевания	Гастроэнтерит	9 / 18,0±5,4
	Гастроэнтероколит	17 / 34,0±6,7
	Энтероколит	24 / 48,0±7,1
Этиология	S. Enteritidis	35 / 70,0±6,5
	Sh. Sonne	7 / 14,0±4,9
	E. coli	3 / 6,0±3,4
	Campylobacter spp.	5 / 10,0±4,2

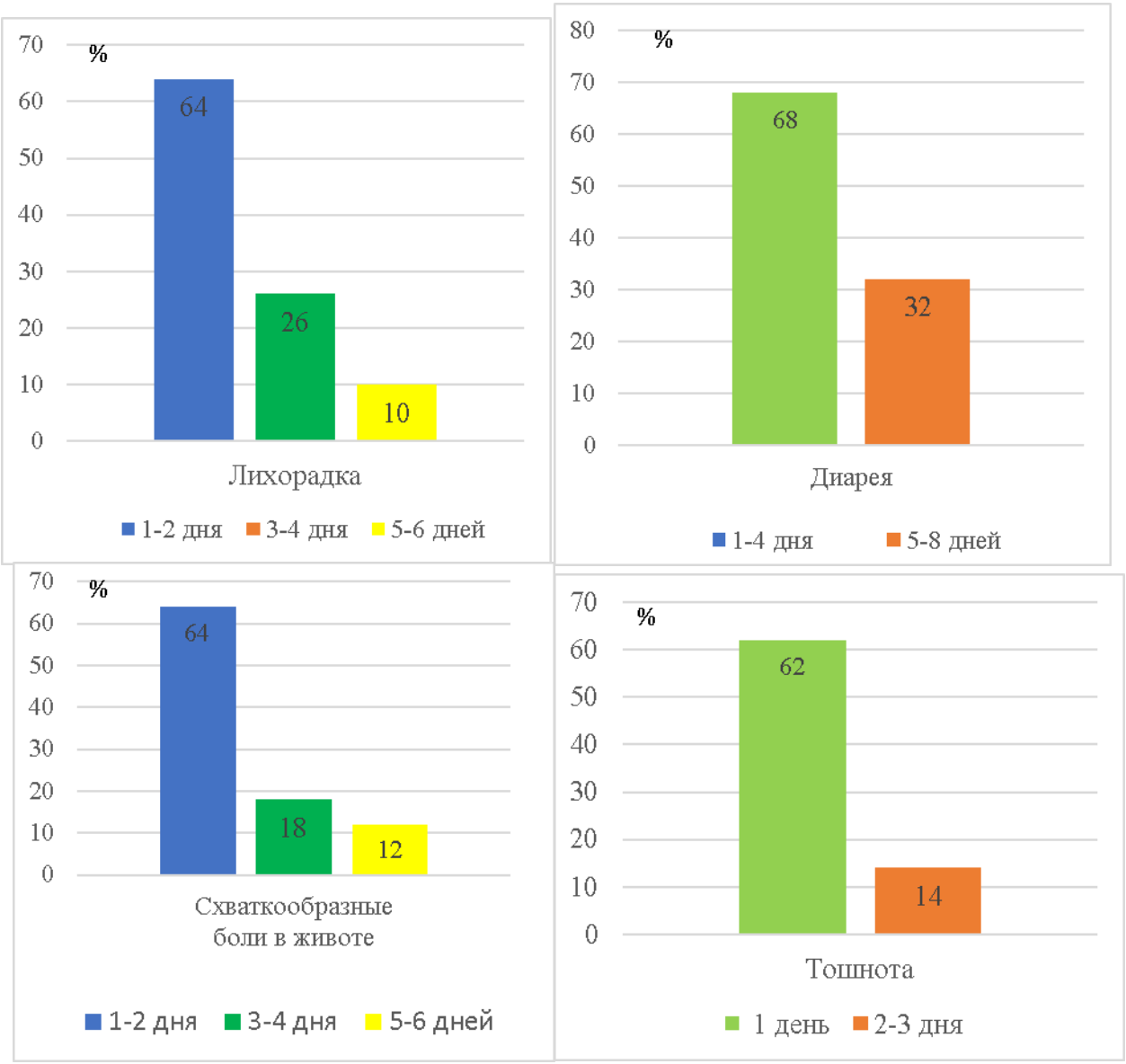

Рисунок 5.1. Встречаемость и продолжительность основных клинических симптомов у больных ОКИБЭ (1-й этап II части исследования, n=50)

В целом лабораторные изменения соответствовали типичным отклонениям лабораторных параметров при ОКИБЭ.

Лабораторные показатели анализируемых пациентов представлены в таблице 5.2.

Оценка спектра общих липидов у пациентов в разгаре заболевания продемонстрировало наличие гипертриглицеридемии у подавляющего числа больных (62%) (Табл. 5.3).

Таблица 5.2.

Лабораторные показатели пациентов с ОКИБЭ в разгаре болезни

Показатель	Пациенты с ОКИ (n=50)	Норма (n=30)
Лейкоциты, 10^9Me [IQR]	10,35 [7,5-14,6]	4-9*10^9
Лейкоцитоз, n (%)	27 (54%)	—
Палочкоядерные нейтрофилы, Me [IQR]	17 [12-24]	—
Палочкоядерные нейтрофилы повышение, n (%)	40 (80%)	—
СОЭ, мм/ч, Me [IQR]	26 [12-36]	М: 1-10 Ж: 2-15
СОЭ повышение, n (%)	38 (76%)	—
Общий билирубин, мкмоль/л, Me [IQR]	19 [17-23]	3,4-17,1
Общий билирубин повышение, n (%)	14 (28%)	—
АЛТ, ед/л, Me [IQR]	16,08 [12,3-28,1]	М: <45 Ж: <35
АЛТ повышение, n (%)	3 (6%)	—
АСТ, ед/л, Me [IQR]	19,7 [14,2-25,1]	М:<37 Ж:<31
АСТ повышение, n (%)	4 (8%)	—
Мочевина, ммоль/л, Me [IQR]	6,5 [5,2-8,0]	2,8-7,2
Мочевина повышение, n (%)	18 (36%)	—
Креатинин, мкмоль/л, Me [IQR]	98,4 [82,4-133]	М: 62-120 Ж: 55-95
Креатинин повышение, n (%)	7 (14%)	—
Натрий, ммоль/л, Me [IQR]	98,5 [91,67-104]	135-145
Натрий понижение, n (%)	50 (100%)	—
Калий, ммоль/л, Me [IQR]	3,95 [3,7-4,6]	3,5-5,5
Калий понижение, n (%)	3 (6%)	—
Калий повышение, n (%)	2 (4%)	—
СРБ, мг/л, Me [IQR]	11 [10-14]	<0,5
СРБ повышение, n (%)	50 (100%)	—
ПКТ, нг/мл, Me [IQR]	0,22 [0,15-0,6]	<0,05
ПКТ повышение, n (%)	50 (100%)	—
ФАН, ед, Me [IQR]	86 [85-88]	82-90
ФАН повышение, n (%)	6 (12%)	—
ФАН понижение, n (%)	7 (14%)	—
Копрограмма		
Лейкоциты 4-6, n (%)	19 (38%)	Единичные
Лейкоциты 8-15, n (%)	16 (44%)	Единичные
Эритроциты 4-8, n (%)	7 (14%)	Единичные
Эритроциты 10-20, n (%)	3 (6%)	Единичные

Таблица 5.3.

Параметры профиля общих липидов у больных с ОКИБЭ в разгаре заболевания

Параметры	Больные с ОКИБЭ (n=50)	Референсные значения
ОХ, ммоль/л, Me [IQR]	3,6 [3,2-3,9]	3,0-6,0
ОХ повышение, n (%)	0 (0%)	—
ОХ снижение, n (%)	0 (0%)	—
ЛПВП, ммоль/л, Me [IQR]	1,16 [0,92-1,62]	Ж: 1,0-2,10 М: 0,90-1,80
ЛПВП снижение, n (%)	8 (16%)	—
ЛПВП повышение, n (%)	0 (0%)	—
ЛПНП, ммоль/л, Me [IQR]	2,54 [2,1-3,2]	< 3,37
ЛПНП повышение, n (%)	8 (16%)	—
ЛПНП снижение, n (%)	0 (0%)	—
ТГ, ммоль/л, M±SD, (95%ДИ)	2,2±0,98 (1,9-2,5)	0,5-1,7
ТГ снижение, n (%)	2 (4%)	—
ТГ повышение, n (%)	31 (62%)	—
Apo AI, мг/дл, Me [IQR]	134,8 [123,8-146,6]	94-178
Apo AI повышение, n (%)	2 (4%)	—
Apo AI снижение, n (%)	5 (10%)	—
Apo B, мг/дл, Me [IQR]	120,45 [99,1-136,6]	63-133
Apo B повышение, n (%)	13 (26%)	—
Apo B снижение, n (%)	2 (4%)	—

У гораздо меньшего количества больных наблюдалось понижение уровня ЛПВП (16%) и повышение - ЛПНП (16%). Значения, превышающие норму Аро А-I и Аро В, отмечались у 4% и 26% больных, соответственно. Снижение уровней Аро AI и Аро В зарегистрировано у 10 % и 4% больных (Рис. 5.2).

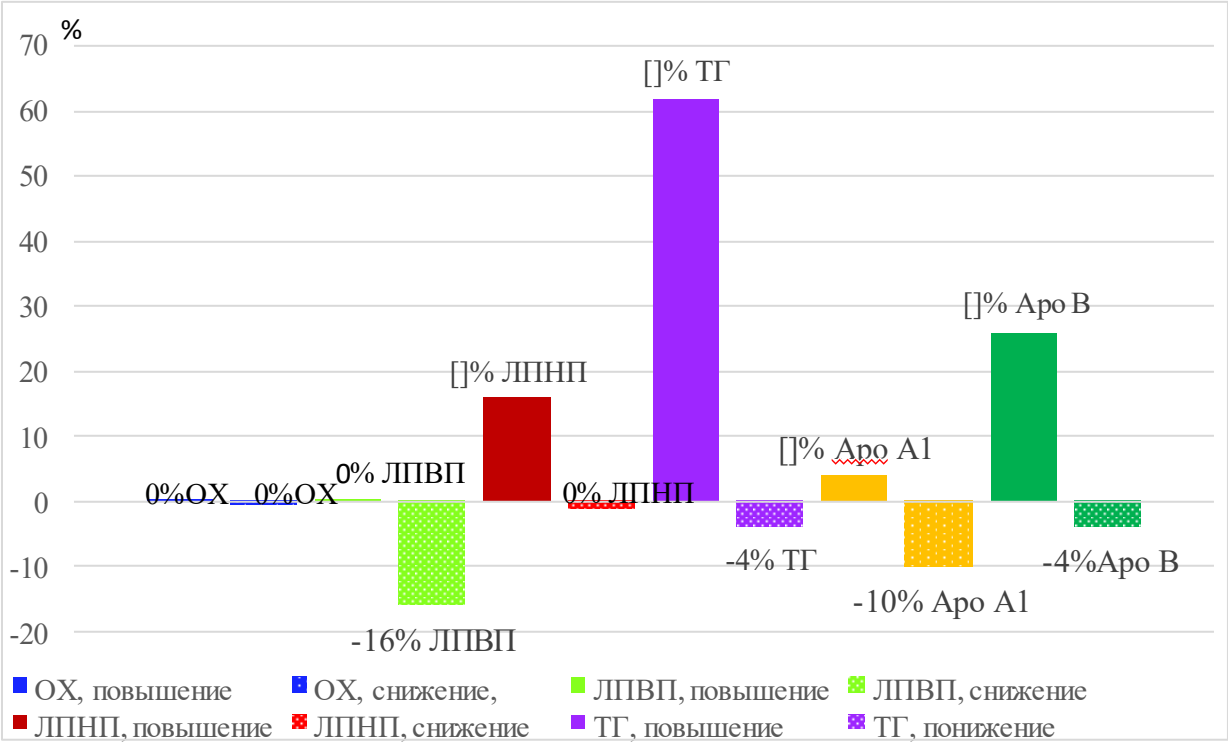

Рисунок 5.2. Частота отклонений в липидном спектре у больных ОКИБЭ в разгаре болезни (n=50)

Более существенные изменения у больных с ОКИБЭ обнаружены при изучении фосфолипидного спектра сыворотки крови (Табл. 5.4).

Повышенная концентрация фосфатидилхолина в сыворотке крови обнаружена у 90% пациентов, а лизофосфатидилхолина – у 56% больных, снижение уровня фосфатидилэтаноламина у – 72% пациентов, сфингомиелина – у 24% (Рис. 5.3). У больных с ОКИБЭ коэффициент проницаемости мембран (СМ/ФХ) был в 1,47 раза меньше нормы. Данный коэффициент отражает степень проницаемости мембран. Его снижение при ОКБЭ означает более

выраженную проницаемость мембран эпителиоцитов кишечника вследствие повышения липидной жидкостности и увеличения гидрофобного слоя мембран.

Также у 50 исследуемых пациентов в разгаре заболевания было выполнено исследование содержания КЦЖК в кале (Табл. 5.5).

Из таблицы 5.5. видно, что в разгаре заболевания в кале существенно снижается концентрация уксусной и масляной кислот, отмечается пониженное суммарное содержание всех КЦЖК и их изомеров, выраженное в абсолютных величинах (мг/л), и наблюдается повышение суммарного содержания изомеров КЦЖК в относительных величинах. Также наблюдается снижение относительного содержания масляной кислоты и повышение изомеров КЦЖК. Оказались повышенными у пациентов с ОКИБЭ и соотношение изомеров КЦЖК к КЦЖК, изомера валериановой кислоты к валериановой (ИзоС5/С5).

Таблица 5.4

Параметры фосфолипидного спектра сыворотки крови у больных с ОКИБЭ в разгаре болезни и у здоровых людей

Параметры	Больные с ОКИБЭ (n=50)	Здоровые (n=25)
Сфингомиелин, %, Me [IQR]	15,4 [12,1-16,34]	19,37±5,14*
Сфингомиелин снижение, n (%)	12 (24%)	—
Сфингомиелин повышение, n (%)	8 (16%)	—
Лизофосфатидилхолин, %, Me [IQR]	11,24 [6,95-14,26]	7,39±5,25*
Лизофосфатидилхолин снижение, n (%)	7 (14%)	—
Лизофосфатидилхолин повышение, n (%)	28 (56%)	—
Фосфатидилхолин, %, Me [IQR]	56,6 [54,7-68]	48,89±1,78*
Фосфатидилхолин снижение, n (%)	4 (8%)	—
Фосфатидилхолин повышение, n (%)	45 (90%)	—
Фосфатидилэтаноламин, %, Me [IQR]	16,8 [13,2-18,2]	24,33±5,45**
Фосфатидилэтаноламин снижение, n (%)	36 (72%)	—
Фосфатидилэтаноламин повышение, n (%)	0 (0%)	—
Коэффициент проницаемости мембран, СМ/ФХ	0,27	0,39*

Примечание: различия значимы между больными с ОКИБЭ и здоровыми
** - при p < 0,05; **- при p < 0,01.*

Существенное снижение содержания ацетата у пациентов с ОКИБЭ в разгаре заболевания может свидетельствовать о снижении метаболической активности аэробных бифидо- и лактобактерий. Увеличение как концентрации, так и относительного количества изомеров КЦЖК, отражает активизацию кишечных палочек, фекальных стрептококков, некоторых других бактерий, считающихся сильнейшими протеолитиками.

Существенное снижение абсолютного и относительного количества масляной кислоты косвенно отражает угнетение активности бактерии *Faecalibacterium Prausnitzii*, проявляющей свои противовоспалительные свойства посредством продукции масляной кислоты, поддерживающей равновесие между иммунорегуляторными (Treg) и противовоспалительными (Th17) Т-клетками [107, 108], а также барьерную функцию кишечного эпителия с помощью регуляции экспрессии белка плотных контактов клаудина 2 [145].

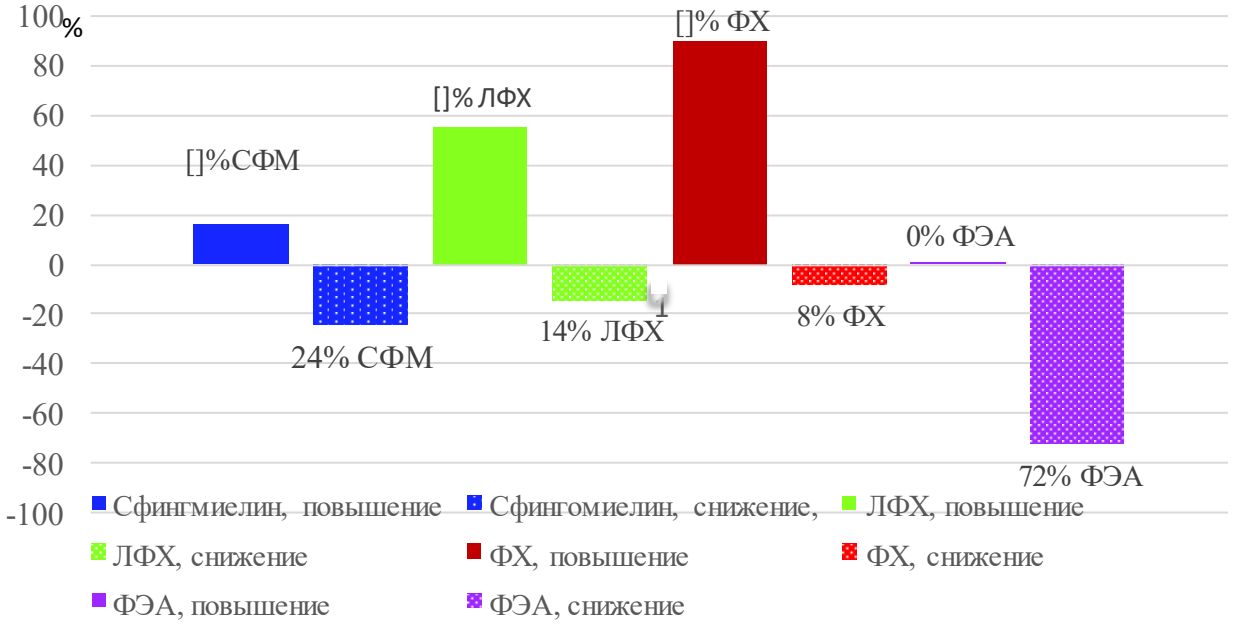

Рисунок 5.3. Частота отклонений в фосфолипидном спектре у больных ОКИБЭ в разгаре болезни.

Таблица 5.5.

Содержание КЦЖК в кале у пациентов с ОКИБЭ в разгаре болезни

Показатели содержания КЦЖК в кале		Пациенты с ОКИБЭ (n =50)	Норма (n=30)	p
Абсолютное содержание (мг/г)	С2 (уксусная)	1,339±0,342	5,88±1.221	<0,05
	С3 (пропионовая)	0,535±0,241	1,79±0.950	>0,05
	С4 (масляная)	0,224±0,044	1,75±0.752	<0,05
	Суммарное содержание ИзоСn изоС4+изоС5+изоС6	0,559±0.238	0.631±0.011	>0,05
	Суммарное содержание С2+С3 +С4+С5+С6+ изоС4+изоС5+изоС6	2,657±0,712	10.05±1.50	<0,05
Относитель-ное содержание (ЕД)	С2 (уксусная)	0,675±0,039	0.634±0.022	>0,05
	С3 (пропионовая)	0,178±0,012	0.189±0.009	>0,05
	С4 (масляная)	0,112±0,010	0,176±0.009	<0,05
	Суммарное содержание ИзоСn (изоС4+изоС5+изоС6)	2,898±0,113	0.059±0.003	<0,05
	ИзоСn/Сn	1,644±0,244	0.430±0.129	<0,05
	ИзоС5/С5	4,581±0,520	< 1,821±0,490	<0,05
	Анаэробный индекс (С2-С4)	0,576±0,212	0.578±0.112	>0,05

В итоге дисбиоз кишечника, возникающий при ОКИБЭ, приводит к уменьшению продукции эндогенного бутирата, способствующего развитию воспалительного процесса в кишечной трубке. И от динамики восстановления микробиоценоза кишечника, нивелирования воспалительных изменений в кишечнике и восстановления баланса липидного спектра кишечника и крови

зависит риск возникновения долговременных последствий ОКИБЭ, в том числе развития ПИСРК.

Впоследствии, через 6 месяцев после перенесения ОКБЭ, у 14 (28%) реконвалесцентов выставлен диагноз ПИСРК (в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра (2016 г.) [85].

Для анализа выявленных отклонений липидного спектра у больных с развитием в последующем ПИСРК, были рассмотрены 2 группы больных – с возникновением СРК в течение 6 месяцев после перенесенной ОКИБЭ и без его развития. Демографические, клинические характеристики и лабораторные показатели описаны в таблице 5.6, а показатели спектра общих липидов и фосфолипидов в таблицах 5.7-5.8.

Пациенты с ОКИБЭ с развитием в последующем ПИСРК отличались от группы без его развития доминированием мужского пола, склонностью к более высокой встречаемости Campylobacter spp., более длительными абдоминальными болями и более высоким уровнем мочевины (Табл. 5.6).

Кроме этого, группа больных с развитием ПИСРК отличалась более высоким уровнем ОХ, ТГ и Apo B в сыворотке крови, чаще регистрировалось увеличение концентрации ЛПНП (Табл. 5.7).

Сравнительный анализ фосфолипидного спектра сыворотки крови показал, что больные с ПИСРК характеризовались также достоверно более высокими показателями фосфатидилхолина (ФХ) и более низкими фосфатидилэтаноламина (ФЭА)(Табл. 5.8.). Недавно получены данные, показывающие высокую распространенность изменений фосфолипидного обмена. Показано, что снижение концентрации ФЭА приводит к более выраженному воспалению в кишечнике [125].

Установлено, что ФХ участвует в формировании плотных контактов эпителиоцитов и барьерного слоя кишечного муцина [53]. Соответственно, значимое его увеличение у больных с ОКИБЭ, у которых в последующем развился ПИСРК, возможно, свидетельствует о повышенной проницаемости мембраны энтероцитов, вызванной бактериальными агентами [46]. ФЭА в

сравнении с ФХ, отвечает за вязкость клеточной оболочки [167]. Снижение фракции ФЭА повышает проницаемость мембран, уменьшает текучие свойства, что приводит к развитию не только ПИСРК, но и других хронических заболеваний [45, 167, 171].

У больных с ОКИБЭ, у которых в последующем развился ПИСРК, наблюдалась более выраженная дислипидемия, отражающая значительную альтерацию липидного обмена, что может косвенно свидетельствовать о нарушении обмена веществ в целом и повышенном риске повреждения сосудов атерогенного генеза [45]. Таким образом, оценка соотношения липидных фракций ОЛ и ФЛ может играть существенную роль как в определении тяжести болезни, так и в прогнозе развития осложнений и последствий ОКИ [47].

Таблица 5.6.

Клинико-демографические и лабораторные данные пациентов с ОКИБЭ в подгруппах больных с развитием ПИСРК и без в течение полугода после выздоровления

Демографические, клинические и лабораторные и данные		Больные с ПИСРК (n=14)	Больные без ПИСРК (n=36)	p
Возраст, Me [IQR]		48,5 [32-57]	33 [24-57]	0,124
Мужской пол, n (%)		10 (71,4%)	12 (33,3%)	**0,025**
Длительность пребывания в стационаре, Me [IQR]		8 [7-11]	8 [7-9]	0,901
Длительность диареи, дней, Me [IQR]		5 [3-6]	4 [3-4,5]	0,203
Длительность абдоминального болевого синдрома, дни, Me [IQR]		4 [3-5]	3 [2-3]	**0,005**
Продолжительность лихорадки, дни, Me [IQR]		3 [2-3]	2 [1-3]	0,196
Мочевина, ммоль/л		7,8 [5,9-14,3]	6,1 [5-7,3]	**0,007**
Мочевина повышение, n (%)		12 (85,7%)	6 (16,7%)	**0,012**
ОХ, ммоль/л, Me [IQR]		3,9 [3,5-4,6]	3,6 [3,2-3,7]	**0,017**
Этиология заболевания	S. entiritidis, n (%)	10 (71,4%)	25 (69,4%)	>0,05
	Sh. Sonne, n (%)	2(14,2%)	5 (13,8%)	>0,05
	Campylobacter spp., n (%)	4 (28,6%)	1 (2,8%)	=0,05
	E. coli, n (%)	1 (7,1%)	2 (5,6%)	>0,05

При оценке спектра КЦЖК, которые имели отклонения от референсных значений нормы в общей группе пациентов с ОКИБЭ в разгаре болезни (Табл. 5.5), в зависимости от того, развился ли у них в последующем ПИСРК или нет, также были выявлены различия (Табл. 5.9). У пациентов с последующим развитием ПИСРК отмечались более низкие показатели абсолютного и относительного содержания масляной кислоты и абсолютного содержания уксусной кислоты. Это подтверждает наши предположения о том, что при ОКИБЭ, в особенности у тех, у кого в последующем развивается ПИСРК, снижается не только количество аэробных бифидо- и лактобактерий, но также и продуцентов масляной кислоты (*Faecalibacterium Prausnitzii* и др.), обладающих противовоспалительными, иммунорегулирующими и барьерными свойствами [107, 108, 145].

Таблица 5.7.

Липидный профиль у пациентов ОКИБЭ с развитием ПИСРК и без такового

Параметры спектра общих липидов	Больные с ПИСРК (n=14)	Больные без ПИСРК (n=36)	p
Общий холестерин, ммоль/л, Me [IQR]	3,9 [3,5-4,6]	3,6 [3,2-3,8]	0,043*
Общий холестерин пов, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	—
ЛПВП, ммоль/л, Me [IQR]	1,11 [0,89-1,62]	1,22 [0,93-1,45]	0,953
ЛПВП повышение, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-
ЛПВП снижение, n (%)	2 (14,3%)	6 (16,7%)	1,000
ЛПНП, ммоль/л, Me [IQR]	2,46 [2,13-3,7]	2,62 [2-2,84]	0,117
ЛПНП повышение, n (%)	8 (42,9%)	2 (5,6%)	**0,012**
ТГ, ммоль/л, M±SD, (95% ДИ)	3,24±1,07 (2,63-3,86)	1,78±0,56 (1,59-1,97)	**0,001**
ТГ, снижение, n (%)	0 (0%)	2 (5,6%)	1,000
ТГ, повышение, n (%)	10 (71,4%)	21 (58,3%)	0,522
Apo AI, мг/дл, Me [IQR]	142,5 [119,5-146,6]	134,6 [123,8-145,5]	0,885
Apo AI, повышение, n (%)	0 (0%)	2 (5,6%)	1,000
Apo AI, снижение, n (%)	2 (14,3%)	3 (8,3%)	0,611
Apo-B, мг/дл, Me [IQR]	134,1 [118,6-261,5]	105,4 [93,6-128,6]	**0,002**
Apo B, снижение, n (%)	0 (0%)	2 (5,6%)	1,000
Apo B, повышение, n (%)	6 (42,9%)	7 (19,4%)	0,149

Таблица 5.8.

Спектр фосфолипидов у пациентов ОКИБЭ с развитием ПИСРК и без

Показатели спектра фосфолипидов	Больные с ПИСРК (n=14)	Больные без ПИСРК (n=36)	p
Лизофосфатидилхолин, %, Me [IQR]	7,4 [5,7-14,2]	11,2 [7,1-14,3]	0,457
Лизофосфатидилхолин, снижение, n (%)	2 (14,3%)	5 (13,9%)	1,000
Лизофосфатидилхолин, повышение , n(%)	6 (42,9%)	22 (61,1%)	0,343
Сфингомиелин, %, Me [IQR]	13,4 [12,3-17,3]	13,4 [11,6-16,2]	0,818
Сфингомиелин, снижение, n (%)	2 (14,3%)	10 (27,8%)	0,468
Сфингомиелин, повышение, n (%)	2 (14,3%)	6 (16,7%)	1,000
Фосфатидилхолин, %, Me [IQR]	68,1 [64,7-69,7]	55,5 [53,7-60,2]	**0,001**
Фосфатидилхолин, снижение, n (%)	0 (0%)	4 (11,1%)	0,566
Фосфатидилхолин, повышение, n (%)	14 (100%)	31 (86,1%)	0,304
Фосфатидилэтаноламин , %, Me [IQR]	13,2 [12,1-13,8]	17,4 [14,4-19,1]	**0,001**
Фосфатидилэтаноламин, снижение, n (%)	10 (71,4%)	26 (72,2%)	1,000
Фосфатидилэтаноламин, повышение, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	—

Таблица 5.9.

Содержание КЦЖК у больных с ОКИБЭ с развитием ПИСРК и такового, имевших отклонение от нормальных величин в общей группе пациентов в разгаре болезни

Показатели содержания КЦЖК в кале		Больные с ПИСРК (n =14)	Больные без ПИСРК (n=36)	p
Абсолютное содержание (мг/г)	С2 (уксусная)	0,893±0,143	1,784±0,342	<0,05
	С4 (масляная)	0,127±0,054	0,321±0,071	<0,05
	Суммарное содержание С2+С3+С4+С5+С6 + изоС4+изоС5+изоС6	1,826±0,712	3,488±0,941	>0,05
Относительное содержание (ЕД)	С4 (масляная)	0,075±0,012	0,149±0,015	<0,05
	Суммарное содержание ИзоСn (изоС4+изоС5+изоС6)	3,154±0,302	2,642±0,226	>0,05
	ИзоСn/Сn	1,825±0,279	1,463±0,314	>0,05
	ИзоС5/С5	4,984±0,431	4,178±0,389	>0,05

Полученные нами результаты не противоречат очень малочисленным данным в этой области и расширяют патогенетические представления о связи нарушений липидного и фосфолипидного спектра с формированием предпосылок для развития СРК у больных с ОКИБЭ. Своевременная диагностика и корректировка отклонений в липидном профиле у больных с ОКИБЭ может предотвратить развитие ПИСРК в дальнейшем.

ГЛАВА VI. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТИНФЕКЦИОННОГО СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Как следует из предыдущей главы, среди 50 больных с ОКИБЭ, находившихся в остром периоде и в периоде реконвалесценции под нашим наблюдением, в 28% случаев развились проявления ПИСРК. Среди этих больных преобладали лица мужского пола, наблюдалась более частая встречаемость ОКИБЭ, вызванной кампилобактером и более продолжительными абдоминальными болями.

У этих больных наблюдались более высокие значения ТГ, ОХ сыворотки и Apo B, мочевины крови, чаще отмечалось повышение концентрации ЛПНП, более высокие уровни фосфатидилхолина и более низкие показатели фосфатидилэтаноламина (Табл. 6.1).

Представлялось интересным выполнить оценку риска развития ПИСРК в зависимости от показателей липидного и фосфолипидного профиля пациентов в разгаре болезни, что позволит своевременно вносить коррекцию в проводимую терапию.

На основании параметров липидного и фосфолипидного профиля, имевших отклонения от нормы у подавляющего большинства (более 70%) пациентов с ПИСРК (ТГ, ФХ, ФЭА), либо значимо отличавшихся от абсолютных показателей у пациентов без последующего развития СРК (ОХ, Apo B), был выполнен ROC-анализ с целью оценки вероятности развития ПИСРК (Рис. 6.1-6.6).

В результате оценки зависимости риска развития ПИСРК у пациентов от уровня ОХ сыворотки крови была построена ROC-кривая, со значением AUC = 0,716±0,086 (95%ДИ: 0,548-0,885) (Рис. 6.1). Взаимосвязь риска развития ПИСРК от значения ОХ оказалась статистически значимой (p=0,019) и прямой . Пороговое значение ОХ, разбивающее больных на группы высокого и

низкого риска развития ПИСРК, оказалось равным 3,75 ммоль/л. При значении ОХ 3,75 ммоль/л и выше прогнозировалась высокая вероятность развития ПИСРК, а при значении меньше 3,75 ммоль/л – низкая вероятность его развития. Специфичность и чувствительность метода достигла 77,8% и 71,4% соответственно.

Таблица 6.1.

Демографические, клинические и лабораторные отличия пациентов с ОКИБЭ с развитием в последующем ПИСРК и без, выявленные в разгаре болезни

Клинико-анамнестические и лабораторные данные		Пациенты с СРК (n=14)	Пациенты без СРК (n=36)	p
Мужской пол, n (%)		10 (71,4)	12 (33,3)	**0,025**
Campylobacter spp., n, (%)		4 (28,6%)	1 (2,8%)	0,05
Абдоминальный болевой синдром, дни, Me [IQR]		4 [3-5]	3 [2-3]	**0,005**
Форма заболевания, n, (%)	Гастроэнтерит	1/(7,1%)	8/(23,5%)	>0,05
	гастроэнтероколит	5/(35,7%)	12/(35,3%)	>0,05
	энтероколит	8/(51,1%)	16/(47,1%)	>0,05
Мочевина		7,8 [5,9-14,3]	6,1 [5-7,3]	0,007
ОХ, ммоль/л, Me [IQR]		3,9 [3,5-4,6]	3,6 [3,2-3,7]	0,017
ТГ, ммоль/л, M±SD, (95% ДИ)		3,24±1,07 (2,63-3,86)	1,78±0,56 (1,59-1,97)	**0,001**
Аро-В, мг/дл, Me [IQR]		134,1 [118,6-261,5]	105,4 [93,6-128,6]	0,002
ЛПНП повышение, n (%)		6 (42,9%)	2 (5,6%)	**0,004**
Фосфатидилхолин, %, Me [IQR]		68,1 [64,7-69,7]	55,5 [53,7-60,2]	**0,001**
Фосфатидилэтаноламин, %, Me [IQR]		13,2 [12,1-13,8]	17,4 [14,4-19,1]	**0,001**

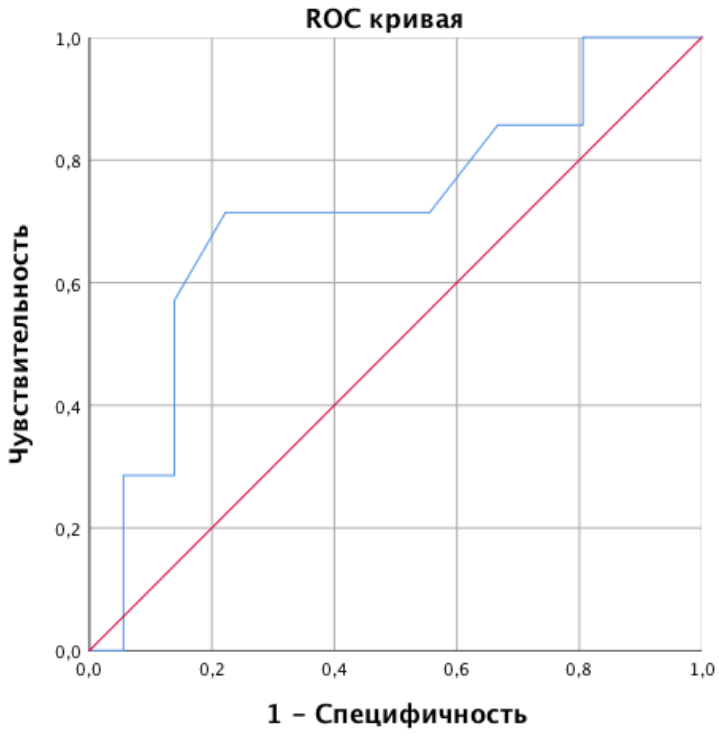

Рисунок 6.1. ROC-кривая, характеризующая зависимость развития ПИСРК от концентрации ОХ

ROC-кривая, показывающая зависимость риска развития СРК у пациентов от уровня ТГ отображена на рис. 6.2. Площадь под данной ROC-кривой составила 0,889±0,051 (95%ДИ: 0,788-0,989). Данная зависимость тоже была статистически значимой (p<0,001). В точке cut-off уровень ТГ оказался равным 2,115 ммоль/л. При значении ТГ сыворотки крови 2,115 ммоль/л и более прогнозировали высокую вероятность развития ПИСРК, а у пациентов со значением ТГ меньше 2,115 ммоль/л риск развития ПИСРК был низкий. Чувствительность и специфичность модели получилась равной 85,7% и 83,3% соответственно.

Площадь под ROC-кривой, характеризующей взаимосвязь прогноза риска развития ПИСРК и процентного содержания фосфатидилхолина, была равной 0,827±0,058 с 95%ДИ: 0,713-0,942 (Рис. 6.3). Анализируемая модель также оказалась значимой статистически (p<0,001). Уровень фосфатидилхолина в точке cut-off составил 63,82 %. При относительной концетрации фосфатидилхолина равной или превышающей данное значение, предполагали

высокую степень риска развития ПИСРК, при показателе фосфатидилхолина ниже точки cut-off - низкую степень риска развития ПИСРК. При этом чувствительность модели составила- 78,6%, а специфичность – 83,3%.

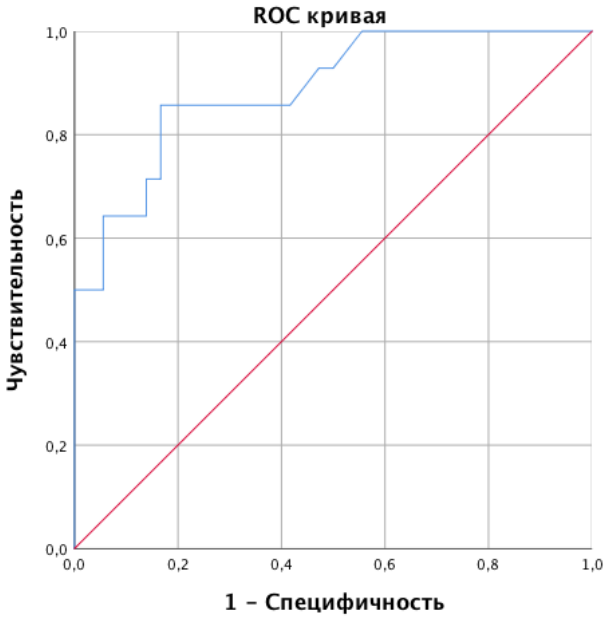

Рисунок 6.2. ROC-кривая, характеризующая зависимость развития ПИСРК от концентрации ТГ.

ROC-кривая, показывающая зависимость вероятности развития ПИСРК от величины фосфатидилэтаноламина, имела значение AUC, равное 0,853±0,055 (95%ДИ: 0,746-0,960) (Рис. 6.4). Зависимость прогноза развития ПИСРК от относительного уровня фосфатидилэтаноламина оказалась обратной, также статистически значимой (p<0,001). Пороговое значение фосфатидилэтаноламина, распределяющее пациентов на группы с высоким и низким риском возникновения СРК, составило 14,25%. При значении фосфатидилэтаноламина, равном или ниже 14,25%, прогнозировалась высокая степень риска возникновения ПИСРК, при параметрах больше показателя точки cut-off предполагали низкую степень риска его развития. Таким образом, специфичность и чувствительность модели оказались равными 77,8% и100%.

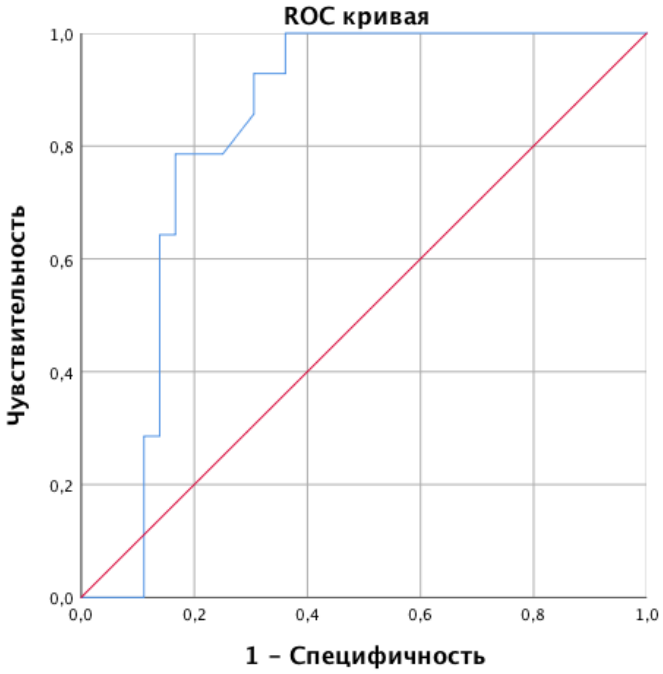

Рисунок 6.3. ROC-кривая, характеризующая зависимость развития ПИСРК от концентрации фосфатидилхолина

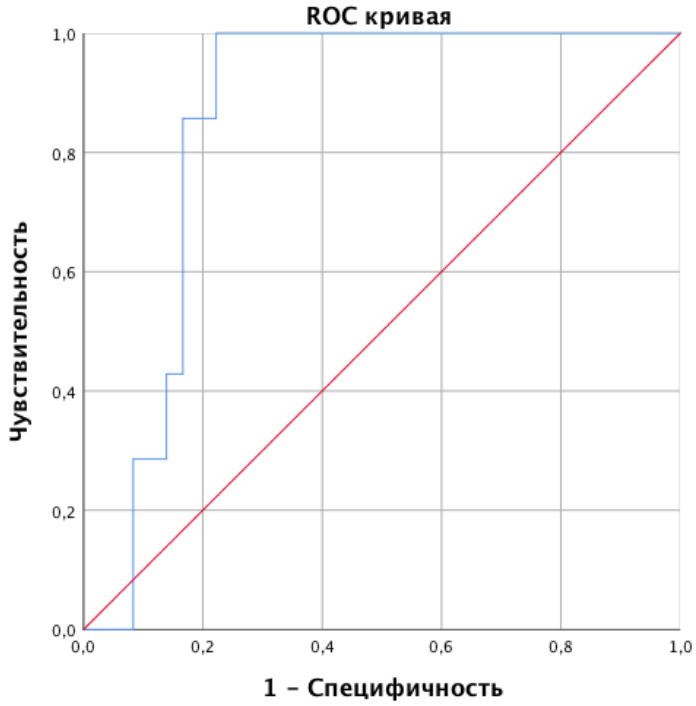

Рисунок 6.4. ROC-кривая, показывающая связь развития ПИСРК от значения фосфатидилэтаноламина

При проведении оценки связи риска возникновения СРК от значения Apo B получена ROC-кривая со значением AUC, равным 0,772±0,068 (95%

ДИ: 0,638-0,905) (Рис. 6.5). Корреляция риска развития СРК от уровня Apo B была прямой и статистически значимой (p=0,003). Пороговый уровень Apo B, разделивший больных на группы низкого и высокого риска развития ПИСРК, получился равным 122,2 мг/дл. Если концетрация Apo B была равна или больше 122,2 мг/дл, то прогнозировали высокую вероятность развития ПИСРК, при значении ниже точки 122,2 мг/дл – низкую вероятность развития ПИСРК. Чувствительность и специфичность этой модели оказалась ниже других моделей и составила – 71,4% и 63,9%, соответственно.

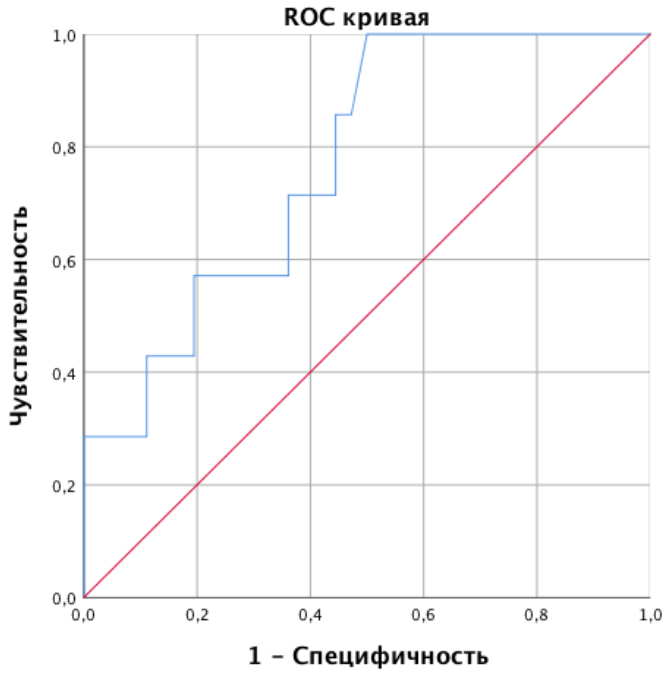

Рисунок 6.5. ROC-кривая, характеризующая зависимость развития ПИСРК от значения Apo B

Следовательно, проведенные исследования подтверждают, что отклонения в липидном и, в частности, фосфолипидном профиле ниже или выше определенного порогового значения у пациентов с кишечной инфекцией бактериальной этиологии, могут стать предикторами риска развития ПИСРК.

На основе повышения уровня ТГ, ОХ, ФХ выше или уменьшения уровня ФЭА ниже порога (точки cut-off, полученной при построении ROC-кривой) у

больных ОКИБЭ можно предполагать высокую вероятность развития ПИСРК и провести своевременно терапию, направленную на предотвращение возникновения этой функциональной патологии. Сводные данные результатов ROC-анализа приведены в Табл. 6.2.

Таблица 6.2.

Сводные данные ROC-анализа оценки взаимосвязи между показателями обмена липидов в остром периоде ОКИБЭ и развитием ПИСРК в последующем

Показатель	cut-off	Площадь под ROC-кривой (AUC)	p	Чувст-ви-тель-ность (Se), %	Специ-фич-ность (Sp), %
ОХ	3,75	0,716±0,086 (95%ДИ: 0,548-0,885)	0,0019	71,4%	77,8%
ТГ	2,115	0,889±0,051(95%ДИ: 0,788-0,989	<0,001	85,7	83,3
Фосфати-дил-холин	63,82	0,827±0,058 с 95%ДИ: 0,713-0,942	< 0,001	78,6%	83,3%.
фосфатиди-лэтанола-мин	14,25	0,853±0,055 (95%ДИ: 0,746-0,960	< 0,001	100%	77,8
Аро В	122,2	0,772±0,068 (95% ДИ: 0,638-0,905	=0,003	71,4%	63,9

Базируясь на этих параметрах с помощью дискриминантного анализа была получена следующая прогностическая модель:

$Y_{СРК}=10,309+1,011*X_{ТГ}+1,251*X_{ОХ}+0,058*X_{фосфатидилхолин}+0,009*X_{фосфатидилэтаноламин}$,

где $Y_{СРК}$- дискриминантная функция, характеризующая вероятность возникновения СРК;

$X_{ох}$- значение ОХ (ммоль/л);

$X_{ТГ}$- значение ТГ (ммоль/л);

$X_{фосфатидилхолин}$- значение фосфатидилхолина (%);

$X_{фосфатидилэтаноламин}$ – значение фосфатидилэтаноламина (%).

Константа дискриминации, определялась, как значение функции разделяющая пациентов на две группы, равноудаленное от центроидов, составившее в группе с отсутствием СРК – 0,700, а при его наличии – 1,801, -10,309; 1,251; 1,011, 0,009, 0,058 – коэффициенты. Следовательно, константа дискриминации соответствовала значению 0,5505. При сравнении средних показателей дискриминантной функции в исследуемых группах с использованием коэффициэнта λ Уилкса выявлены различия статистически значимые ($p<0,001$).

Принадлежность пациентов к группе высокого или низкого риска развития СРК определялась из величины полученных значений прогностической дискриминантной модели: если показатель функции $Y_{СРК}$ был выше 0,5505, то пациент относился к группе с высокой вероятностью возникновения СРК, а при функции меньше, чем 0,5505 – относился к группе с низкой вероятностью возникновения ПИСРК. Чувствительность модели достигла 92,9% (13 верных прогнозов из 14 пациентов с СРК), специфичность составила 94,4% (34 верных прогноза из 36 пациентов без развития СРК). Диагностическая эффективность модели получилась равной 94%.

Данные параметры легли в основу разработанной программы для ПЭВМ (дата регистрации 24.05.2023г, номер регистрации 2023660813), доступная по ссылке: https://srk.crie.ru для прогнозирования вероятности развития СРК.

Невзирая на значимо высокую диагностическую эффективность данной модели, она может быть применена только в ЛПУ, где имеется возможность выполнять расширенную липидограмму с определением спектра общих

липидов и фосфолипидов, что по большей части недоступно в клинической практике и достаточно затратно.

Существенные изменения в обмене липидов и фосфолипидов показаны при экспериментальной сальмонеллезной инфекции [170]. Макаров В.К. с соавт. в клиническом исследовании у пациентов с сальмонеллезом выявили значительные изменения в обмене липидов, проявляющиеся в увеличении концетрации общих липидов, повышении относительного количества общих фосфолипидов, свободных жирных кислот, свободного холестерина и фосфатидилхолина, наряду с этим, уменьшения значения суммарных лизофосфолипидов и эфиров холестерина [43]. Этими же авторами подтверждается связь выраженности изменений соотношения липидных фракций и степени тяжести заболевания, развитием осложнений и последствий заболевания [45, 46]. Тем не менее на сегодняшний день нет данных об ассоциации отклонений липидного спектра в остром периоде ОКИБЭ с последующим развитием ПИСРК.

Полученные результаты проведенного нами исследования показывают корреляцию высокого риска развития ПИСРК с повышением значений ОХ, ТГ выше порогового уровня. Повышение уровня ЛПНП и аполипоротеина, являющегося единственным носителем холестерина низкой плотности - Apo B выявлено у 42,9% пациентов группы с высоким риском возникновения ПИСРК.

Вероятно, это свидетельствует о повышенном риске сосудистой альтерации атерогенного характера.

Предиктивные модели на основании ROC-анализа позволили определить пороговые значения для ОХ, ТГ, Apo B, фосфатидилхолина равно которым и выше, а также уровня фосфатидилэтаноламина, равно которому и ниже прогнозируется высокий риск развития ПИСРК. Однако, для практического здравоохранения достаточно сложным и малодоступным представляется использование нескольких моделей одновременно для оценки риска возникновения СРК либо прогностической модели, основывающейся на параметрах

расширенной липидограммы, включающей определение как спектра общих липидов, так и фосфолипидов.

Для того, чтобы упростить определение риска развития ПИСРК, с помощью дискриминантного анализа была проведена оценка как биохимических показателей, так и показателей липидного и фосфолипидного спектра, с целью определения независимых предикторов и включения их в одну прогностическую модель.

При пошаговом отборе факторов и оценке взаимного влияния этих факторов для построения прогностической модели 3 фактора (уровень ТГ, ОХ и мочевины) оказались независимыми предикторами (Табл. 6.1).

На основании независимых предикторов была составлена прогностическая модель:

$Y_{СРК} = -6{,}441 + 1{,}065 * X_{ТГ} + 0{,}753 * X_{ОХ} + 0{,}197 * X_{мочев}$,

где $Y_{СРК}$- дискриминантная функция, характеризующая риск развития СРК;

$X_{ТГ}$- показатель ТГ (ммоль/л);

$X_{мочев}$- значение мочевины (ммоль/л);

$X_{ОХ}$- показатель ОХ (ммоль/л); -6,441, 0,753, 1,065, 0,197 – коэффициенты.

Разделение пациентов на две группы осуществлялось при помощи константы дискриминации, которая вычислялась как значение функции, равноудаленное от центроидов, и составило -0,684 при отсутствии СРК и -1,759 при его развитии.

Таким образом, константа дискриминации равна 0,5375.

При сопоставлении средних значений дискриминантной функции в обеих группах с применением коэффициента Уилкса были обнаружены статистически значимые различия ($p < 0{,}001$).

На основании расчетных значений прогностической модели пациенты были разделены на группы с высокой или низкой степенью вероятности развития СРК. Когда значение функции YСРК было равным или больше 0,5375, больного относили к группе с высоким риском развития СРК, при показателе функции менее 0,5375 – к группе с низким риском его развития.

Чувствительность модели оказалась равной 78,6% (11 верных прогнозов из 14 пациентов с СРК), а специфичность – 100% (36 верных прогноза из 36 пациентов без СРК). Диагностическая эффективность полученной модели достигла 94%.

Исходя из этого, данная прогностическая модель позволяет с высокой вероятностью прогнозировать риск развития СРК и рациональна для применения в стационарах с целью совершенствования оказания медицинской помощи больным, а также профилактики.

Формула прогностической модели включена в патент «Способ прогнозирования риска развития синдрома раздраженного кишечника после перенесенной острой кишечной инфекции бактериальной этиологии и выбора тактики лечения» (№280300 с приоритетом от 03.05.2023, дата регистрации в ГРИ 05.09.2023). На основе формулы прогностической модели создан онлайн-калькулятор для расчета риска развития ПИСРК на основании показателей ОХ, ТГ и мочевины, доступный по ссылке https://apps.cmd.su/srkp/.

Метод позволяет прогнозировать риск развития СРК на основании общедоступных лабораторных параметров у больных с ОКИБЭ в разгаре болезни, базируясь на данных липидного спектра и биохимического исследования сыворотки крови пациента.

Из литературных источников известно несколько способов прогнозирования риска развития СРК. Тем не менее, для взрослых пациентов эти способы ориентированы на больных с уже развившейся симптоматикой, то есть не предназначены для использования в целях профилактики самого синдрома, а ориентированы на прогнозирование прогрессирования СРК. Большинство из них являются инвазивными, подразумевающими определение pH в дистальных и проксимальных отделах тонкого и толстого кишечника [77], взятие биоптатов слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника [76], либо предполагают проведение сложных лабораторных методик [72]. Известен способ прогнозирования СРК, не подразумевающий сложных

инструментальных или лабораторных методик, но он предназначен только для применения в педиатрической практике [139].

Таким образом, предлагаемый способ с высокой вероятностью позволяет прогнозировать развитие СРК. Данный метод прогнозирования является простым, незатратным, не требует каких - либо специфических навыков и может применяться практически в любой медицинской организации. Результаты , полученные на основании этого метода, позволяют персонифицированно подходить к лечению пациентов с ОКИБЭ в случае наличия у них высокого риска развития ПИСРК, улучшить качество жизни этих пациентов и снизить временную утрату трудоспособности.

С учетом выявленных нами нарушений обмена липидов и фосфолипидов в остром периоде ОКИБЭ считаем целесообразным проведение медикаментозной профилактики ПИСРК у пациентов с ОКИБЭ с высоким риском его развития, определенным с помощью нашей прогностической модели.

Оценке эффективности медикаментозной профилактики ПИСРК у лиц с высоким риском его развития с применением препарата на основе КЦЖК, выполняющей ключевые функции в обмене липидов в организме человека (масляной кислоты), посвящена последняя глава диссертационного исследования.

ГЛАВА VII. ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНУЛИНА И МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Многие ученые объясняют возникновение ПИСРК после перенесенной ОКБЭ изменением состава экзометаболитов кишечной микрофллоры, а именно уменьшением их количества в кишечнике, нарушением миробиоценоза и связанными с ним отклонениями в липидном обмене [113].

Применение препаратов, содержащих КЦЖК, а именно, масляной кислоты в виде бутирата кальция, в том числе Закофалька, содержащего бутират калия 250 мг и инулин 250 мг (БК+И), продемонстрировало положительный эффект при терапии СРК. Нормализующее влияние препарата на обмен липидов приводило к снижению выраженности клинических проявлений СРК [69, 41, 17].

В связи с этим представлялось целесообразным использование этого препарата у пациентов в остром периоде ОКИБЭ у пациентов с высоким риском развития ПИСРК.

У 60-ти пациентов с ОКИБЭ в разгаре болезни (1-2 день госпитализации, не более 48 часов от начала болезни) определяли риск развития ПИСРК по предложенному нами методу на основании показателей ОХ, ТГ и мочевины (см. глава VI). Больные с высоким риском его развития рандомизированы в 2 группы по 30 пациентов каждая. В первой группе была назначена общепринятая патогенетическая терапия до выписки больного, а также в последующие 30 дней прием препаратов с пробиотическими свойствами на основе Bacillus subtilis или Bifidobacterium bifidum, во 2-й группе добавляли к основному лечению (см. III главу, п.3.2.) БК+И, начиная с 3-4 дня заболевания в течение месяца.

Исходные характеристики изучаемых пациентов (демографические, социальные, клинические, лабораторные) были сопоставимы и в равной степени распространены между изучаемыми подгруппами (Табл. 3.2, 7.1-7.3).

Таблица 7.1.

Длительность основных клинических проявлений, демографические показатели, лабораторные данные у пациентов с высокой вероятностью возникновения СРК в остром периоде болезни в исследуемых группах

Признак	Группа сравнения (n=30) (1)	Группа пациентов, получавших БК +И (n=30) (2)	p_{1-2}
Демографические параметры			0,605
Возраст, Me (Q1-Q3), лет	34 (28-55)	39 (29-57)	0,605
Мужской пол, n (%)	15 (50)	21 (70)	0,114
Продолжительность основных клинических симптомов и госпитализации			
Количество койко-дней, дни, Me (Q1-Q3),	8 (7-9)	8 (7-9)	0,571
Длительность лихорадки, дни Me (Q1-Q3)	2 (2-3)	2 (2-3)	0,480
Длительность диареи, n (%)	3 (3-4)	3 (3-4)	0,465
Лабораторные показатели в разгаре болезни			
ОХ, Me (Q1-Q3), ммоль/л норма: 3,0-6,0 ммоль/л	3,9 (3,8-4,6)	3,9 (3,6-4,3)	0,204
Гиперхолестеринемия, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
ТГ, ммоль/л, M±SD, (95% ДИ) норма: 0,5-1,7 ммоль/л	3,9 (3,4-4,4)	3,7 (2,6-4,2)	0,658
Гипертриглицеридемия, n (%)	29 (96,7)	28 (93,3)	1,000
Мочевина, ммоль/л, Me (Q1-Q3) норма: 2,8-7,2 ммоль/л,	9,7 (7-11,5)	7,9 (5,9-12,3)	0,534
Увеличение уровня мочевины, n (%)	21 (70%)	19 (63,3%)	0,785
Лейкоциты, Me (Q1-Q3) норма: $4\text{-}9*10^9$	10,3(7,4-11,8)	8,9 (7,2-12,6)	0,501
Лейкоцитоз, n (%)	19 (63,3%)	15 (50%)	0,297
% палочкоядерных лейкоцитов, Me (Q1-Q3)	11 (6-17%)	13 (6-20%)	0,477
СОЭ, мм/ч, Me (Q1-Q3) норма: М: 0-15; Ж: 0-20 мм/ч	17,5 (13-23)	18,5 (14-23)	0,662
Ускоренное СОЭ, n (%)	27 (90%)	26 (86,7)	1,000
СРБ, мг/л Me (Q1-Q3) норма: <0,5 мг/л	19,5 (16-30)	24,5 (14-36)	0,601
Увеличение СРБ, n (%)	28 (93,3%)	28 (93,3%)	1,000

Не было существенной разницы в продолжительности ведущих клинических симптомов в обеих группах пациентов, таких, как повышение

температуры тела, жидкий стул, боли в животе, а также следующих лабораторных параметров в остром периоде болезни – уровня ОХ, ТГ, мочевины – параметров, используемых для отбора больных в изучаемые группы. Нарушения воспалительного характера в гемограмме характера регистрировались в группах с равнозначной частотой и выраженностью. Аналогичные закономерности прослеживались и в отношении уровня креатинина и СРБ (Табл. 7.1). Спектр возбудителей ОКИБЭ и параметры копрограммы в разгаре болезни также оказались сопоставимыми (Табл. 7.2 и 7.3).

В динамике заболевания у пациентов выполнялось 3-х кратно исследование ФК – (в период разгара, реконвалесценции и спустя месяц после выписки из стационара) 2-х кратно - I-FABP (в разгаре и в период реконвалесценции) и ТГ (в разгаре и спустя месяц после выписки) (Табл. 7.4).

Согласно результатам, уровни ФК, I-FABP, ТГ в разгар заболевания не отличались между группами пациентов, получавших БК+И (2-я) и без такового (1-я) ($p=0,825$, $p=0,209$). В свою очередь, уровень ФК через месяц после выписки из стационара был статистически значимо выше в 1-й группе пациентов, по сравнению со 2-й ($<0,001$). ФК, маркер кишечного воспаления, снижался значимо быстрее в группе БК+И, по сравнению с группой, получавшей общепринятую терапию. В периоде ранней реконвалесценции этот показатель достиг нормы только у 40,0% 1-й группы у 76,6% пациентов 2-й группы ($p<0,05$). Спустя месяц после выписки из стационара у всех больных 2-й группы его показатели были в пределах нормы, тогда как в группе сравнения (1-я) - только 66,7% больных ($p<0,01$) (Табл. 7.4, Рис. 7.1).

В сыворотке крови уровень I-FABP в остром периоде и периоде выздоровления на фоне лечения БК+И была статистически значимо ниже, чем в группе больных, которые его не принимали ($p=0,012$). Следует отметить, что у пациентов, не получавших БК+И (1-я) к моменту выписки из стационара I-FABP достиг нормы только у 36,6% пациентов, а в группе, его получавшей, в 70,0% случаев ($p<0,05$) (Табл. 7.4, Рис. 7.2).

Аналогичная закономерность прослеживалась и при анализе уровня ТГ в динамике заболевания: при равнозначных параметрах в разгаре болезни через 1 месяц после выписки у пациентов в группе, получавших БК+И, этот параметр был значимо ниже, чем в группе сравнения (p=0,045). У больных, получавших БК+И (2-я) в периоде реконвалесценции, он был в пределах нормы у 83,3% пациентов и только у 56,7% - в группе сравнения (2-я) (p<0,05) (Табл. 7.4, Рис. 7.2).

Более быстрая положительная динамика нормализации маркеров воспаления отразилась и на частоте возникновения ПИСРК. У пациентов 1-й группы (сравнения) этот синдром развился в 73,3% случаев, а во 2-й (группа БК+И) – только в 6,7% случаев,– (p<0,001) (Рис.7.3).

Таблица 7.2.

Возбудители ОКИБЭ в исследуемых группах больных с высоким риском развития СРК в разгаре болезни

Возбудитель ОКИБЭ	Группа сравнения (n=30) (2)	Группа пациентов, получавших БК+И (n=30) (1)	p_{1-2}
S.enteritidis , n (%)	13 (50)	14 (46,7)	0,796
Sh. Sonne , n (%)	0 (0)	2 (6,7)	0,869
S.typhimurium, n (%)	10 (36,7)	8 (30)	0,785
Campylobacter spp., n (%)	6 (23,3)	4 (16,7)	0,785
E.coli, n (%)	1 (3,3)	2 (6,7)	0,796

Таблица 7.3.

Показатели копрограммы в разгаре болезни в исследуемых группах больных с высоким риском развития СРК

Копрограмма в разгаре болезни	Группа сравнения (n=30) (1)	Группа пациентов, получавших БК+И (n=30) (2)	p_{1-2}
Лейкоциты 4-6, n (%)	17 (56,7)	20 (66,7)	0,426
Лейкоциты 8-15, n (%)	13 (43,3)	10 (33,3)	0,426
Эритроциты 4-8, n (%)	17(56,7)	15 (50,0)	1,000
Эритроциты 10-20, n (%)	2 (6,7)	4 (13,3)	1,000
Копрограмма через месяц			
Нейтральный жир, n (%)	7 (23,3)	3 (10)	0,299
Крахмал, n (%)	4 (13,3)	1 (3,3)	0,353
Кристаллы жирных кислот, n (%)	8 (26,7)	3 (10)	0,181
Непереваренные мышечные волокна, n (%)	11 (36,7)	5 (16,7)	0,143

Таблица 7.4.

Уровни ФК и I-FABP в различные периоды заболевания в анализируемых группах больных с высоким риском СРК.

Признак	Группа сравнения (n=30) (1)	Группа пациентов, получавших БК+И (n =30) (2)	p_{1-2}
ФК разгар, мкг/г	764,9 (498,3-800)	776,1 (434,1-800)	0,825
ФК реконвалесценция, мкг/г	106 (62,7-150,1)	96,2 (30-127)	0,391
ФК спустя месяц, мкг/г	43,5 (26,2-69,2)	17,3 (10,3-23,6)	<0,001*
I-FABP разгар, пг/мл	142,1 (109,3-172,3)	118,6 (48-159,3)	0,209
I-FABP реконвалесценция, пг/мл	50,7 (19,2-94,3)	12,9 (0-60)	0,012*
Уровень ТГ разгар	3,9 (3,4-4,4)	3,9 (2,6-4,4)	0,858
ТГ через 1 месяц	1,8 (1,7-2,3)	1,6 (1,2-2,0)	0,045*
Примечание: референсные значения нормы I-FABP сыворотки крови у 50 условно здоровых лиц 47,2 - 82,5 пг/мл; *референсные значения ФК - до 47мг/кг, ТГ - 0,2–1,7 ммоль/л*			

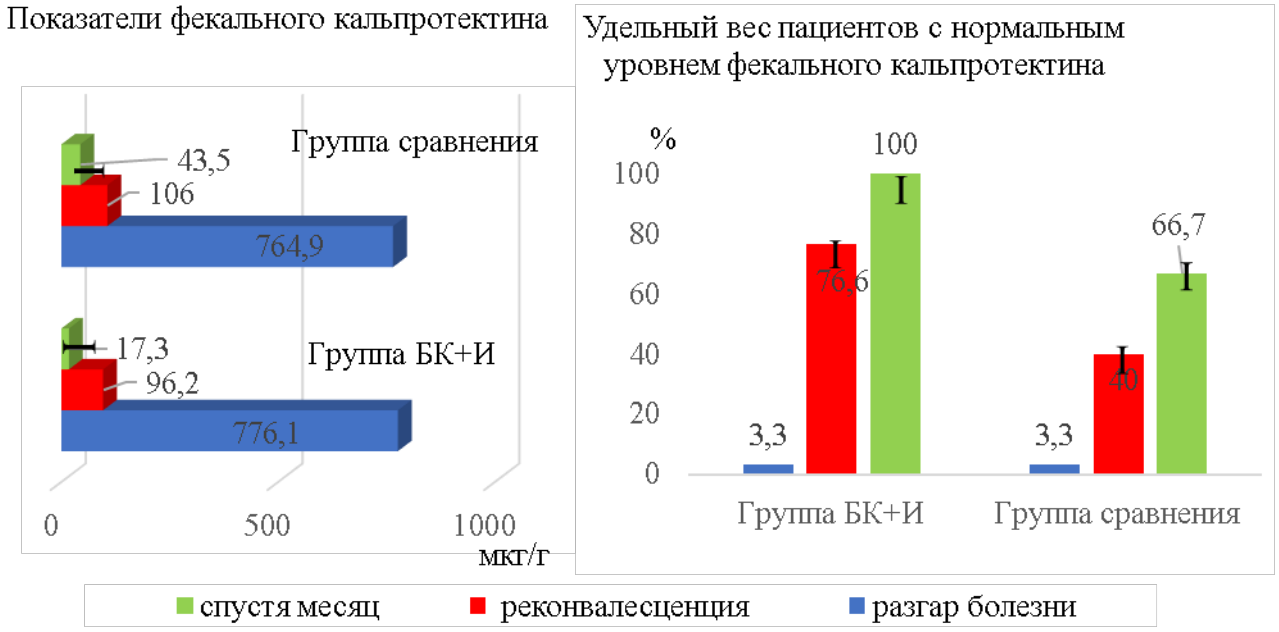

Рисунок 7.1. Динамика изменений ФК в сравниваемых группах в разные периоды наблюдения

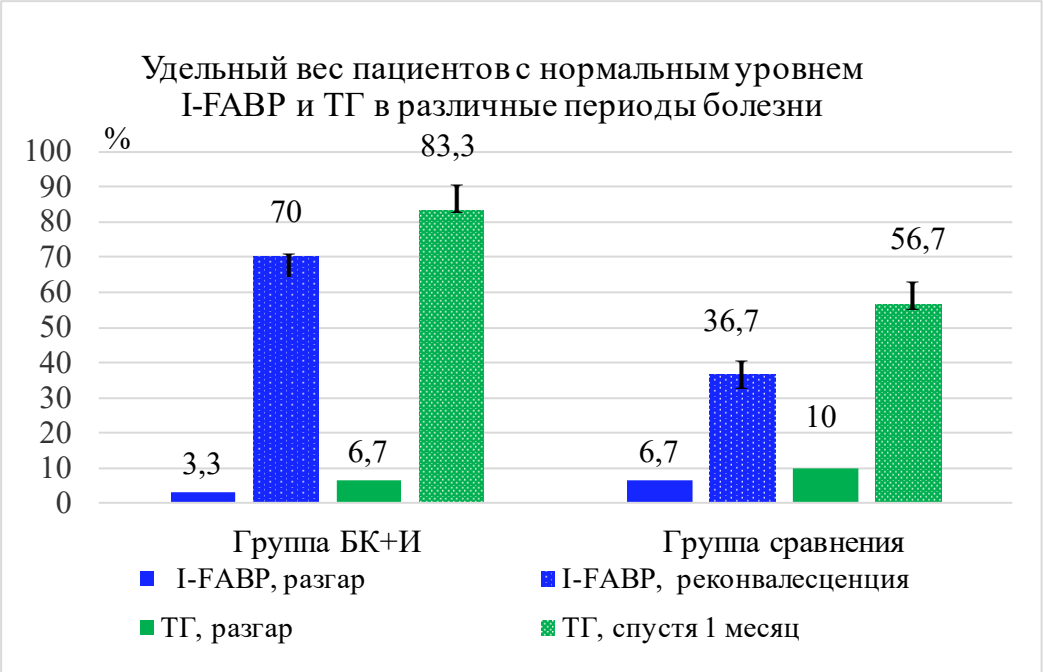

Рисунок 7.2. Динамика I-FABP и ТГ в сравниваемых группах в разные периоды наблюдения

Рисунок 7.3. Частота возникновения ПИСРК в группах пациентов с высоким риском его развития на фоне терапии БК+И и в группе сравнения

При оценке взаимосвязи частоты развития ПИСРК после ОКБЭ от приема БК+И получены значимые статистически различия (p<0,001). Шансы возникновения ПИСРК на фоне приема этого препарата уменьшались в 38,5 раз (95% ДИ: 0,005-0,14) (Табл. 7.5).

Таблица 7.5

Шансы развития СРК в исследуемых группах пациентов .

Признак	Группы пациентов		p	ОШ (95% ДИ)
	Группа сравнения (n=30)	Группа пациентов, получавших БК +И (n=30)		
Развитие ПИСРК после ОКИБЭ, n (%)	22 (73,3)	2 (6,7)	<0,001	0,026 (0,005-0,14)

Эффективность использования БК+И демонстрируется приведенными ниже клинически примерами пациентов с ОКИБЭ высокой степени вероятности СРК.

Клинический пример 1

Пациентка К., 31 года, обратилась в приемный покой инфекционного стационара 18.04.2022, на первый день болезни, с жалобами на расстройство пищеварения: тошноту, повышенное газообразование, чувство дискомфорта и боли в области эпигастрия и около пупка при рвоте 3 раза, разжиженный стул до 5 раз в течение дня. Больная лихорадила на приеме до 37,8 °С. В первичном осмотре выставлен диагноз: острый гастроэнтерит инфекционной этиологии (ОКИ).

Забор крови для оценки липидного спектра был проведен на 2-й день заболевания.

ОАК и ОАМ в пределах нормы.

Триглицериды (ТГ) 2,65 миллимоль/л, мочевина 7,4 ммоль/л, общий холестерин (ОХ) 3,7 ммоль/л.

Значения показателей использованы в уравнении:

YСРК = -6,441+1,065*2,65+0,197*7,4+0,753*3,7

$Y_{СРК}$ = 0,625

Пациент оказался в группе высокого риска развития СРК с учетом значения дискриминантной функции.

В бактериологическом анализе кала, забранного на исследование на 2-й день болезни получена: Campylobacter jejuni.

Назначена стандартная терапия: диета №4, инфузия раствора Хартмана с дезинтоксикационной и регидратационной целью 1200 мл однократно в первый день; внутрь: регидрон по 800-1000 мл в течение 2-4-го дня болезни; антидиарейные лекарства: смектит диоктаэдрический по 3 пакетика в сутки пять дней, Споробактерин по 1 мл внутрь 2-х кратно в день с 3-го дня болезни

на 30 дней. На 4-й день болезни (3-й день стационарного лечения) пациентке назначен прием лекарственного средства БК+И в дозе 3 таблетки в день 4 недели. Состояние стабилизировалось в результате лечения. Пациентка К. через шесть дней была выписана с выздоровлением.

По результатам наблюдения на протяжении полугода у больной не возникли симптомы СРК.

Клинический пример 2

Пациент Ж., 35 лет, поступил в инфекционный стационар 24.04.2022 г. через 48 часов от начала болезни, с жалобами на симптомы диспепсии: боли по ходу кишечника, рвоту 2 раза, учащение стула до девяти раз с примесью слизи. На приеме температура тела 38,0 °С.

Больному был выставлен диагноз: ОКИ с синдромом гастроэнтероколит .

Исследование сыворотки крови на параметры липидов проведен на 3 день.

ОАК и ОАМ в пределах нормы.

ТГ 3,24 ммоль/л, мочевина 7,6 ммоль/л, ОХ 3,9 ммоль/л. 3,4506 1,4972 2,9367.

Данные были подставлены в уравнение:

$Y_{СРК}$ = -6,441+1,065*3,24 +0,197*7,6 +0,753*3,9

YСРК = 1,4435, что выше порогового значения и был отнесен к группе риска по развитию СРК.

В бактериологическом анализе кала, забранного на исследование на 2-й день болезни получена: Sh. Sonne.

В лечении: соблюдение приема механически и химически щадящей еды , внутривенное капельное введение раствора Ацесоль 1000 мл однократно в день обращения, а также введение Рингера по 800 мл один раз в сутки ежедневно со следующего по 4-й день пребывания в стационаре; переход на

оральную регидртацию Оралитом 400-600 мл с 5-го по 7-й день стационарного лечения. Энтеросгель по 1 столовой ложке 3 раза в сутки за 2 часа до или после еды в течение 7 дней; производные нитрофуранов 800 мг с 1-го по 5-й день. Со 2-го дня заболевания (с 1-го дня стационарного лечения) длительностью 1 месяц назначен эубиотик Bacillus subtilis (1 млрд.КОЕ/1мл) по 1 мл внутрь двукратно в течение дня. Клиническая картина была купирована за 5 дней. Пациент Ж. на 8-й день в удовлетворительном состоянии выписан. Препарат БК+И с 4-го дня болезни. В выписном эпикризе рекомендовано продолжить прием препарата общей продолжительностью в течение 30 дней, но больной посчитал это излишним и принимал только Споробактерин в течение месяца. Через 5 недель после выписки из стационара у пациента начали развиваться симптомы ПИСРК: практически каждую неделю 1-2 раза в неделю стали беспокоить схваткообразные боли в животе, сопровождающиеся учащенной дефекацией до 3-4 раз в сутки и разжиженным стулом, которым он не придавал значения в течение 3 месяцев, а далее был вынужден обратиться к гастроэнтерологу. Спустя 6 месяцев у пациента был диагностирован ПИСРК после исключения другой патологии со сходной клинической симптоматикой.

Клинический пример 3

Пациентка У., 50 лет, доставлена в инфекционный стационар 27.04.2021 с жалобами на: однократную рвоту, тошноту, 4-х кратный жидкий стул без патологических примесей. На момент поступления она болела 12 часов. Температура тела при поступлении составила 37,9^{0}С. В медицинской карте поставлен диагноз: ОКИ с гастроэнтеритом, среднетяжелая форма.

На 2-день болезни (2-й день пребывания в стационаре):

ОАК и ОАМ в пределах нормы.Бак. посев кала: E. Coli O25:K11.

ТГ 2,59 ммоль/л, мочевина 4,1 ммоль/л, ОХ 3,2 ммоль/л,

2,75835. 0,8077. 2,4096.

Данные были подставлены в уравнение:

YСРК = -6,441+1,065*2,59 +0,197*4,1 +0,753*3,2

$Y_{СРК}$ = -0,465. Полученный результат был меньше уровня 0,5375, следовательно отнесена к когорте лиц низкого риска развития СРК.

В бактериологическом анализе кала, забранного на исследование на 2-й день болезни получена: E. Coli O25:K11.

В лечение, согласно внутренним протоколам в медицинской организации включали диету № 4, раствор Рингера 1500 мл внутривенно капельно однократно в начале заболевания, орально: Адиарин по 600-800 мл в сутки до третьего дня болезни. Энтеросорбенты: полисорб 3 г с приготовлением суспензии в 150 мл воды и приемом три раза в день в первые три дня нахождения в стационаре.

Пациентка У. поправилась, выписана через четыре дня. Даны рекомендации о приеме Бифидумбактерина форте по 2 капсулы трижды в день – 2 недели. Больной не был назначен БК+И. В течение последующих 6 месяцев наблюдения ПИСРК у пациентки не проявился.

Клинические примеры наглядно демонстрируют, прогностическую значимость и обоснованность применения способа прогнозирования риска развития синдрома раздраженного кишечника у больных после перенесенной ОКИБЭ для своевременного выявления пациентов с высоким риском развития ПИСРК и целесообразность назначения БК+И при значении функции более 0,5375.

Снижение шансов развития СРК у пациентов, принимавших БК+И, имело под собой патогенетическое обоснование. В этой группе пациентов в периоде ранней реконвалесценции отмечались более низкие показатели I-FABP, а в периоде отдаленной реконвалесценции – более низкие показатели ФК и ТГ. Это косвенно свидетельствовало о нивелировании кишечного воспаления, восстановлении мембран эпителиальных клеток кишечника и нормализации его микробиоты, что и проявилось в малой частоте

возникновения СРК у больных с ОКИБЭ с высокой вероятностью его возникновения. Следовательно, применение лекарственных средств, содержащих масляную кислоту, обоснованно не только при терапии больных с СРК, но и для применения у пациентов с ОКИБЭ с высоким риском развития ПИСРК в целях предотвращения этого синдрома.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно, что ОКИ считаются одной из основных причин нарушения физиологических в ЖКТ, в том числе развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника при нарушенном микробиоценозе и ассоциированного с ним «синдрома Х» [84]. Нередко бесконтрольное применение антибактериальных препаратов, что особенно участилось в период пандемии COVID-19, только усугубило широкое распространение в популяции нарушений микробиоциноза и привело к смене превалирующих ранее этиологических агентов ОКИ и вовлечению в инфекционный процесс собственной микрофлоры кишечника [130].

ОКИ приводят к повышенному риску развития постинфекционного СРК и других воспалительных заболеваний ЖКТ (ВЗК), выявляемых, как правило, спустя нескольких месяцев после перенесенной инфекции [154].

Согласно Римскими критериями IV пересмотра (2016 г.), диагноз ПИСРК после перенесенной ОКИБЭ может быть поставлен при появлении у больных повторяющихся болей в животе, не менее 1 суток в течение недели за последние 3 месяца, ассоциированных с двумя и более критериями: дефекацией, изменением частоты и формы стула при отсутствии органических причин для их возникновения и отсутствии «симптомов тревоги» и общей длительности симптомов не менее полугода [85]. Постановка диагноза основывалось на четырех составляющих: жалобах, анамнезе болезни, физикальном обследовании, включающем осмотр перианальной области и трансректальное пальцевое исследование хирургом, минимальных лабораторных исследованиях: ОАК, ОАМ, СРБ, биохимического исследования крови (общий билирубин, АлАт, АсАт, альфа-амилаза, общий белок, мочевина, сахар крови), уровня ТТГ, повторного бактериологического исследования кала на патогенные микроорганизмы, результатах копрограммы и обследование на скрытую кровь, консультации гастроэнтеролога, УЗИ ОБП и при наличии

клинических показаний - результатах эндоскопических методов исследования [85].

Было установлено, что вероятность развития ПИСРК после перенесенной ОКИБЭ выше в два раза, чем в общей популяции и может прогрессировать при наличии сопутствующей патологии ЖКТ и психических отклонениях [156]. Например, установлено, что у лиц, перенесших сальмонеллез или кампилобактериоз, СРК выявляется в 10% случаев [151], а при тяжелом течении ОКИБЭ риск развития ПИСРК возрастает [169]. Ряд исследователей вообще считают, что после ОКИБЭ частота развития этого синдрома доходит до 25-30% [69, 116, 147]. Считается, что одной из причин возникновения СРК после ОКИБЭ является изменение спектра КЦЖК или снижение их содержания в кишечнике [113] на фоне возникших дисбиотических изменений в кишечнике во время или после ОКИ [150].

На текущий момент научные сведения об обмене ОЛ и ФЛ у пациентов с ОКИБЭ, а также о влиянии нарушений этого обмена на риск возникновения ПИСРК крайне малочисленны. Оценка изменения соотношения отдельных фракций ОЛ и ФЛ может иметь немаловажное прогностическое значение и в оценке степени тяжести, и в отношении вероятности развития осложнений и отдаленных последствий перенесенного инфекционного заболевания [47].

Имеются данные о позитивных результатах применения препаратов, содержащих КЦЖК, а именно: масляную кислоту, для лечения СРК [118]. На сегодняшний день в ряде исследований продемонстрирована эффективность соли масляной кислоты – бутирата кальция – в сочетании с пребиотиком инулином в снижении выраженности клинических проявлений СРК [69, 41]. Тем не менее оценка эффективности этих препаратов для профилактики развития ПИСРК не проводилась.

Своевременное прогнозирование риска развития ПИСРК у больных с ОКИБЭ на основе изменений в липидном спектре позволит обосновать профилактическое применение препаратов на основе КЦЖК для снижения риска его возникновения в будущем.

В связи с этим целью исследования явилась оптимизация терапии больных с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии на основе патогенетической оценки нарушений липидного обмена и их влияния на исход заболевания.

Для реализации поставленной цели на I этапе была изучена эпидемиологическая ситуация по ОКИ в республике Адыгея, в том числе, касающаяся ОКИБЭ. На II этапе исследования в 1-й части были оценены биохимические параметры, изменения липидного и фосфолипидного спектра сыворотки крови и КЦЖК в фекалиях в группе, состоящей из 50 пациентов с ОКИБЭ в разгаре заболевания. На основании продольного когортного наблюдения за переболевшими этими инфекциями выявлены в группе реконвалесценты, с развитием функционального расстройства кишечника в течение 180 дней. Был выполнен сравнительный анализ биохимических параметров, показателей ОЛ и ФЛ сыворотки крови в разгаре болезни у пациентов, у которых в последующем развился СРК, и тех, у кого этот синдром не проявился. На основании полученных данных определены факторы риска по развитию ПИСРК и разработаны прогностические модели, позволяющие определить лиц с высоким риском его развития как на основе параметров липидного и фосфолипидного спектра профиля, так и на основе общедоступных в клинической практике показателей обмена липидов – ОХ и ТГ в сочетании с мочевиной. Во 2-й части II этапа исследования были сформированы 2 группы пациентов с ОКИБЭ по 30 человек каждая с высоким риском его развития, одна из которых получала дополнительно к стандартной терапии препарат на основе масляной кислоты в виде бутирата кальция и инулина Закофальк (БК +И). В динамике заболевания и через месяц оценивались биохимические параметры, I-FABP, ТГ, ФК. В течение полугода за пациентами проводилось наблюдение для оценки вероятности развития ПИСРК и, соответственно, эффективность БК+И. Была установлена эффективность препарата в отношении профилактики развития ПИСРК.

Как указывалось в обзоре литературы, в последнее время в странах с развитой экономикой отмечается снижение частоты встречаемости ОКИБЭ и превалирование ОКИ, вирусной этиологии, тогда как в странах с менее развитой промышленной базой продолжают лидировать бактериальные кишечные инфекции. По-прежнему в 70% случаев причина, вызвавшая ОКИ, остается нерасшифрованной, достоверность объективной оценки спектра этих возбудителей при таких обстоятельствах ставится под большое сомнение [33]. Кроме этого, среди этиологических агентов бактериальных диарей могут выступать как патогенные, так и условно-патогенные микроорганизмы, что нередко требует индивидуального подхода к терапии [100, 68].

Республика Адыгея отличается особенностями ландшафта (сочетание равнин и гор), близостью Черного моря, что способствует формированию умеренно теплого и мягкого климата, национальным укладом жизни, обусловленным многонациональным составом, среди которого преобладают русские (57,9%), а также адыги (адыгейцы, черкесы и кабардинцы) (23,0%). В связи с этим структура заболеваемости ОКИ в республике также может иметь свои особенности и требует уточнения перед началом клинической части исследования [93].

Заболеваемость в различные годы варьировала от 76,8 до 309,8 на 100 000 населения и была на 29-56% меньше в сравнении с интенсивным показателем заболеваемости ОКИ по РФ. Следует отметить, что по сравнению с общероссийскими показателями частота ОКИ установленной этиологии отличалась более низким удельным весом, составляя от 7,0% до 38,1% всех ОКИ (в РФ 26,2-37,2%) в изучаемый период.

В допандемический период, с 2017 по 2020 гг., в Адыгее заболеваемость ОКИ отмечалась относительной стабильностью, составляя от 295,6 до 309,8 на 100 тысяч населения (от 1368 до 1405 случаев в год). В составе лабораторно подтвержденных кишечных инфекций за этот период большую долю составили ОКИ, вызванные вирусными агентами (54,9-66,3%). В годы пандемии значительно снизилось количество регистрируемых пациентов с ОКИ (в 3,2-

3,6 раз), что можно объяснить ограничительными мероприятиями, неспецифическими мерами профилактики, а также снижением количества граждан, обратившихся за медицинской помощью.

Удельный вес детского населения в структуре заболевших в Адыгее варьировал от 58,5% до 75,1%, что было сопоставимо с показателями в целом в РФ (66,6-74,0%).

Следует отметить, что в период наблюдения в 2020-2022 гг. отмечалось также снижение числа ОКИ, в том числе с установленным возбудителем, что было связано с переориентацией диагностической мощности лабораторий республики на диагностику SARS-CoV2. В 2020-2022 г на фоне существенного сокращения случаев ОКИ процентное соотношение кишечных инфекций бактериальной и вирусной этиологии изменилось. Среди верифицированных ОКИ начали преобладать инфекции бактериальной этиологии, составив 56,9%-84,6%. В 2023 г. на фоне увеличения случаев ОКИ (150,8 на 100 000 населения), но не достигших уровня допандемического периода, стали вновь доминировать ОКИВЭ, составив 70,3% всех ОКИ установленной этиологии.

В связи с низким уровнем верификации ОКИ в республике представлялся актуальным анализ структуры госпитализированной заболеваемости ОКИЭБ для последующего повышения качества ведения этих больных, а также комплексного подхода к лечению больных с ОКИ неустановленной этиологии.

В ходе нашего исследования изучены 360 медицинских карт взрослых пациентов, проанализированы клинико-анамнестические и лабораторные данные больных с ОКИ бактериальной этиологии, получивших стационарное лечение в 2017-2023 гг. и 1-кв. 2024 г. в ГБУЗ РА «АРКИБ», по информации кабинета статистики МО. Медианный возраст пациентов составил 36,4 лет, преобладали среди них пациенты женского пола – 57,8%.

При изучении этиологической состава больных с ОКБЭ, пролеченных стационарно, установлено, что наибольшая доля бактериальных острых кишечных инфекций приходится на сальмонеллез, вызванный S. enteritidis,

который отмечался в 69,2% случаев, шигеллез, вызванный Sh. sonnei — 15,8% случаев. Значительно меньший удельный вес составили ОКИ, вызванные Campylobacter spp – 5,3% случаев и эшерихиоз, вызванный энтеротоксигенными штаммами E coli O25:K11 и энтероинвазивными штаммами E coli O144:K – 5,0% случаев.

ОКИ со среднетяжелой формой отмечены в 89,2% (321 случая), а тяжелая форма зарегистрирована у 10,8% больных (39 человек). Повышенная температура тела наблюдалась в 93,1 % случаев (335 человек). Интоксикационный синдром был непродолжительным, составляя от 3,1 до 5,1 дней и коррелировал по длительности с болевым синдромом в животе (Me=4,0). При анализе синдрома диспепсии выявлено, что боли в животе и диарея имели место во всех случаях, а рвота зарегистрирована у 223 (61,9%).

При интерпретации показателей копрологического исследования отклонения в виде повышения лейкоцитов от 8 до 15 выявлены в 51,7% (186 случая), а эритроциты от 4 и выше в препарате зафиксированы у 97 больных (27,0%). Следовательно, у большинства больных с ОКИБЭ выявлены энтероколитические формы болезни с более выраженным экссудативным и менее выраженным секреторным компонентом диареи [80]. Из них в 27,0 % случаев присутствовали также микроскопические признаки гемоколита.

В этиологии ОКИБЭ превалировал сальмонеллез, верифицированный в 69,2% случаев [102, 89, 82]. У всех госпитализированных пациентов с сальмонеллезом была зарегистрирована S. enteritidis. Преобладание S. enteritidis, как основного этиологического фактора при сальмонеллезе, также подтверждается в исследованиях Горелова А.В., Малеева В.В. и др. [2, 19, 63]. К первоначальным симптомам при ОКИБЭ при среднетяжелой и тяжелой формах инфекции относится повышение температуры тела [72]. В проведенном нами исследовании получены аналогичные результаты: лихорадка наблюдалась в 93,1% случаев.

Энтероколитический вариант преобладал по клиническому течению. Вероятно всего, что большую часть ОКИ неустановленной этиологии с

симптомами энтероколита и лихорадкой в Республике Адыгея составляют больные с ОКИБЭ.

Таким образом, ОКИБЭ представляют существенную проблему для республики Адыгея. Демографическая структура ОКИБЭ была представлена в большей степени женщинами трудоспособного возраста. В структуре ОКИБЭ преобладает сальмонеллез, вызванный S. Enteritidis. Чаще встречалась среднетяжелая энтероколитическая форма с преимущественно экссудативным компонентом диареи. Помимо временной утраты трудоспособности, ОКИБЭ, согласно научным публикациям, также чреваты долговременными последствиями, связанными с нарушением липидного обмена в ЖКТ в острый период болезни и ведущими нередко к развитию ПИСРК.

По данным различных авторов, частота его возникновения варьирует от 7 до 32 % (в среднем 10-15%) [84, 154, 58]. Ранее было установлено, что на возникновение ПИСРК влияют не только нарушения равновесия микробиоты кишечника вследствие перенесенной ОКИ, но и отклонения в обмене ОЛ и ФЛ. В свою очередь, данные нарушения коррелируют с изменениями в качественном и количественном уровне КЦЖК, принимающих участие в выполнении всех функций толстого кишечника и сохранении гомеостаза организма [65].

Тем не менее, до настоящего времени нет подтвержденных данных, касающихся нарушений в обмене ОЛ и ФЛ при ОКИБЭ и связи этих нарушений в острый период болезни с формированием ПИСРК. С учетом недостаточной доступности этих методов исследования в рутинной практике также имеется необходимость экстраполяции выявленных нарушений на доступные в клинической практике лабораторные показатели. Это поможет своевременно внести коррективы в проводимую пациентам терапию на основе принципов персонифицированной медицины. Вышеуказанное и послужило основой для проведения клинической части исследования.

На 1-м этапе клинического исследования под наблюдение были взяты 50 больных с клиническими симптомами ОКИБЭ, прошедшими стационарное

лечение в медицинской организации ГБУЗ РА «АРКИБ» в 2017-2020 гг. В группе доминировали лица женского пола (мужской пол – 44%, женский пол – 56%), но значимой разницы между частотой встречаемости выявлено не было. Чаще встречались лица в возрасте от 18 до 35 лет и от 51 до 65 (38%), $p>0,05$. Значимо меньше был удельный вес пациентов средней возрастной группы от 36 до 50 лет (12,0%), $p<0,05$. По социальной принадлежности чаще встречались рабочие (32 %) и неработающие (24%), удельный вес служащих (16%), учащихся (14%), пенсионеров (14%) был меньше. Тем не менее достоверных различий между отдельными социальными группами не было.

В задачи исследования в соответствии с дизайном на этом этапе входила этиологическая расшифровка кишечных инфекций с оценкой изменений спектра ОЛ и ФЛ, определение маркеров воспаления (ПКТ, СРБ, ФАН). Данная сортировка пациентов отражает типичную структуру спорадической госпитализации по острым кишечным инфекциям, наблюдаемую среди взрослого населения. Среди этой выборки, на основании анализируемых лабораторных параметров в разгаре болезни и долгосрочного полугодичного наблюдения с помощью дискриминантного анализа, определялся риск развития ПИСРК.

Главные для ОКИ симптомы, такие как диарея и повышение температуры тела, встречались у всех пациентов в группе. Длительность диареи от 2-х до 4-х дней наблюдались у 72% (34) пациентов, от 5-ти до 8-ми у 36% (16), $p<0,01$. У больных, с их слов, отсутствовали сопутствующие заболевания, не выявлялись они и при проведении объективного осмотра и лабораторного скрининга, что соответствовало критериям включения.

Доминирующими симптомокомплексами со стороны ЖКТ были энтероколитический (48%) и гастроэнтероколитический (34%) варианты. Значимо чаще лихорадка имела продолжительность 1-2 дня (64%), реже 3-4 дня (26%), более 4-х дней лихорадка регистрировалась в 10% (Табл. 5.1).

В этиологической структуре превалировал сальмонеллез (S. Enteritidis) – 70,0% случаев, шигеллез (Sh. Sonne) зарегистрирован в 14,0%, в 6% выявлены ОКИБЭ, вызванные энтеротоксигенными E.coli O25:K11 и

энтеропатогенными E coli O86:K61, (6%), 10% случаев пришлось на кампилобактериоз (C. jejuni). Все пациенты имели среднетяжелую форму заболевания, в исследуемой группе не было пациентов, согласно критериям исключения (см. главу III), с хронической сердечной недостаточностью выше IIA, декомпенсированными заболеваниями почек, циррозом печени, сахарным диабетом в стадии декомпенсации. Антибактериальная терапия пациентам не проводилась.

У большинства больных (54%) отмечался лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (80%), ускоренная СОЭ (76%). У всех пациентов отмечалось повышение уровня СРБ и ПКТ. У 82% больных отмечались воспалительные изменения в копрограмме в виде повышенного количества лейкоцитов, в 20% случаев отмечалось повышенное содержание эритроцитов (20%). В целом лабораторные изменения соответствовали типичным отклонениям лабораторных параметров при ОКИБЭ.

Оценка спектра общих липидов у пациентов в разгаре заболевания продемонстрировала наличие гипертриглицеридемии у подавляющего числа больных (62%). У значительно меньшего числа пациентов наблюдалось снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и увеличение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); каждый из этих случаев зафиксирован у 16% больных. Уровни Apo A-I и Apo B, с превышением нормы, были выявлены соответственно у 4% и 26% пациентов. Снижение уровней Apo A-I и Apo B было выявлено у 10% и 4% больных.

Более значительные изменения были выявлены у пациентов с острыми кишечными инфекциями, связанными с бактериальной этиологией, при анализе фосфолипидного спектра сыворотки крови. Повышение концентрации фосфатидилхолина в сыворотке крови наблюдалось у 90% пациентов, тогда как уровень лизофосфатидилхолина повысился у 56% больных. Снижение содержания фосфатидилэтаноламина было зарегистрировано у 72% пациентов, а сфингомиелина – у 24%. Коэффициент проницаемости мембран (СМ/ФХ) у больных с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии

оказался в 1,47 раза ниже нормы. Данный коэффициент отражает степень проницаемости мембран. Его снижение при ОКБЭ означает более выраженную проницаемость мембран эпителиоцитов кишечника вследствие повышения липидной жидкостности и увеличения гидрофобного слоя мембраны.

Также у 50 исследуемых пациентов в разгаре заболевания было выполнено исследование содержания КЦЖК в кале. В этот период болезни в кале концентрация уксусной и масляной кислот, а также суммарное содержание всех КЦЖК и их изомеров, выраженное в абсолютных величинах (мг/л), оказалось значимо ниже нормы. Также наблюдалось снижение относительного содержания масляной кислоты и повышение – изомеров КЦЖК.

Существенное снижение уксусной кислоты может свидетельствовать о снижении метаболической активности аэробных бифидо- и лактобактерий. Увеличение относительного количества изомеров КЦЖК отражает активизацию кишечных палочек, фекальных стрептококков, некоторых других бактерий, считающихся сильнейшими протеолитиками [7].

Следует отметить, что значимое снижение абсолютного и относительного количества масляной кислоты косвенно отражает угнетение активности бактерии *Faecalibacterium Prausnitzii*, проявляющей свои противовоспалительные свойства посредством продукции масляной кислоты, поддерживающей равновесие между иммунорегуляторными (Treg) и противовоспалительными (Th17) Т-клетками [124, 23], а также барьерную функцию кишечного эпителия с помощью регуляции экспрессии белка плотных контактов клаудина 2 [145].

Дисбиоз кишечника, возникающий при ОКИБЭ, ведет к снижению эндогенного синтеза масляной кислоты, что способствует развитию воспалительного процесса в кишечнике. И от динамики восстановления микробиоценоза кишечника, нивелирования воспалительных изменений в кишечнике и восстановления баланса липидного спектра кишечника и крови зависит риск возникновения долговременных последствий ОКИБЭ, в том числе риска ПИСРК.

В дальнейшем, в течение шести месяцев после выздоровления, у 14 пациентов (28%) возник синдром раздраженного кишечника после перенесенной инфекции (ПИСРК), согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г) [85]. Для оценки особенностей липидного спектра у пациентов с развившимся ПИСРК были проанализированы две группы: одна с последующим развитием ПИСРК, а другая без него в течение полугода после перенесенной ОКИБЭ. Пациенты с ПИСРК отличались от группы без развития данного синдрома преобладанием лиц мужского пола, более высокой частотой выявления Campylobacter spp., более длительным болевым синдромом в животе, а также повышенным уровнем мочевины и более высокими показателями общего холестерина (ОХ).

Кроме того, группа больных с ПИСРК демонстрировала более высокий уровень общего холестерина, триглицеридов и Apo B, а также чаще в этой группе регистрировалось повышение концентрации липопротеинов низкой плотности.

Сравнительный анализ фосфолипидного спектра сыворотки крови показал, что у пациентов с последующим развитием ПИСРК наблюдались достоверно более высокие уровни фосфатидилхолина (ФХ) и более низкие уровни фосфатидилэтаноламина (ФЭА).

ФХ играет важную роль в создании плотных контактов между эпителиоцитами и формировании защитного слоя кишечного муцина [53]. Следовательно, значительное повышение его уровня у пациентов с ОКИБЭ, у которых впоследствии развился синдром раздраженного кишечника, может свидетельствовать об уменьшении жидкостности липидных мембран энтероцитов и, соответственно, об увеличении их проницаемости, вызванной бактериальными патогенами [46]. В отличие от ФХ, ФЭА отвечает за текучесть и вязкость мембран [167].

Снижение фракции этого фосфолипида может способствовать как увеличению проницаемости мембран, так и уменьшению их вязкости, а следовательно, повышенной их хрупкости и текучести, что в итоге может

провоцировать ПИСРК, а также способствовать в дальнейшем развитию хронического воспаления в кишечнике [45, 167, 171]. Снижение фракции ФЭА, изменяющее значение соотношения ФХ/ФЭА, ассоциировано с выраженностью хронической кишечной патологии [125].

Более существенная дислипидемия, демонстрирующая значительную альтерацию обмена липидов, наблюдалась у пациентов ОКИБЭ с высокой степенью риска развития ПИСРК, что может косвенно свидетельствовать о нарушениях всех видов обмена и повышенном риске изменения сосудистой стенки атерогенного генеза [45]. Оценка соотношения липидных фракций ОЛ и ФЛ может играть существенную роль как в определении тяжести болезни, так и в прогнозе развития осложнений и последствий ОКИБЭ [47].

При оценке спектра КЦЖК, которые имели отклонения от референсных значений нормы в общей группе пациентов с ОКИБЭ в разгаре болезни в зависимости от того, развился ли у них в последующем ПИСРК или нет, оказалось, что у пациентов с последующим развитием ПИСРК отмечались более низкие значения абсолютного и относительного количества масляной кислоты. Эти сведения подтверждают нашу гипотезу о том, что у больных с кишечными инфекциями бактериальной этиологии, особенно у тех, у которых в последующем возник данный синдром, уменьшается не только уровень аэробных бифидо- и лактобактерий, но и Faecalibacterium Prausnitzii – главного продуцента бутирата, обладающего противовоспалительными, иммунорегулирующими и барьерными свойствами [107, 108, 145].

Для анализа степени риска развития ПИСРК в остром периоде у пациентов с ОКИБЭ был выполнен ROC-анализ с включением показателей, имеющих значение, превышающее норму у большинства пациентов с ПИСРК (ОХ, ТГ, ФХ, ФЭА).

При определении зависимости риска развития ПИСРК от концетрации ОХ в сыворотке крови была получена ROC-кривая с AUC = 0,716±0,086 (95% ДИ: 0,548-0,885). Зависимость оказалась прямой и статистически значимой (p=0,019). Пороговый уровень ОХ, разделяющий пациентов на группы низкого

и высокого риска развития ПИСРК, составил 3,75 ммоль/л. Уровень ОХ 3,75 ммоль/л и выше предсказывал высокий риск, в то время как уровень ниже этого показателя указывал на низкий риск развития ПИСРК. Чувствительность и специфичность метода составили 71,4% и 77,8% соответственно.

ROC-кривая, показывающая зависимость риска развития ПИСРК от уровня ТГ, имела AUC = 0,889±0,051 (95% ДИ: 0,788-0,989). Эта зависимость также оказалась статистически значимой (p<0,001). Пороговое значение ТГ в точке cut-off составило 2,115 ммоль/л: при уровне ТГ 2,115 ммоль/л и выше риск развития ПИСРК был повышен, а при значениях ниже – низким. Чувствительность и специфичность данной модели составили 85,7% и 83,3% соответственно.

Площадь под ROC-кривой, отражающая связь между риском развития ПИСРК и процентным содержанием ФХ, была равна 0,827±0,058 (95% ДИ: 0,713-0,942). Эта модель также продемонстрировала статистическую значимость (p<0,001). Пороговое значение ФХ в точке cut-off составило 63,82%: при содержании фосфатидилхолина, равном или выше этого значения, риск развития ПИСРК был высоким, а ниже – низким. Чувствительность и специфичность этой модели составили 78,6% и 83,3%.

ROC-кривая, показывающая зависимость риска ПИСРК от уровня ФЭА, показала AUC = 0,853±0,055 (95% ДИ: 0,746-0,960). Связь между уровнем ФЭА и риском развития ПИСРК оказалась статистически значимой и обратной (p<0,001). Пороговый уровень ФЭА составил 14,25%: при значениях равных или ниже данного порога прогнозировался высокий риск, а при значениях выше – низкий риск развития ПИСК.

Чувствительность и специфичность модели составили 100% и 77,8% соответственно.

Также была оценена зависимость риска развития ПИСРК от уровня Apo B. ROC-кривая показала AUC 0,772±0,068 (95% ДИ: 0,638-0,905). Зависимость оказалась прямой и статистически значимой (p=0,003). Пороговое значение Apo B, разделяющее пациентов на группы риска, составило 122,2 мг/дл:

уровни Apo B равные или превышающие этот показатель, предсказывали высокий риск, тогда как значения ниже указывали на низкий риск возникновения ПИСРК. Чувствительность и специфичность данной модели оказались наименьшими среди всех оцененных и составили 71,4% и 63,9% соответственно.

На основании повышения параметров ОХ, ТГ, ФХ выше, пороговых значений и снижении уровня ФЭА ниже (точки cut-off, полученной при выполнении ROC-анализа) у больных ОКИБЭ можно прогнозировать высокий риск развития ПИСРК и проводить своевременную упреждающую терапию этой патологии. На основе этих параметров была разработана программа для ПЭВМ (дата регистрации 24.05.2023, номер регистрации 2023660813), доступная по ссылке: https://srk.crie.ru/ для прогнозирования риска развития СРК.

Повышение Apo B до 122,2 мг/дл и более может также служить дополнительным прогностическим признаком развития ПИСРК.

Существенные изменения в обмене липидов и фосфолипидов были зафиксированы при экспериментальной сальмонеллезной инфекции [168]. В клиническом исследовании, проведенном Макаровым В.К. и его соавторами, также отмечены значительные изменения в обмене липидов и фосфолипидов у больных сальмонеллезом [45]. Эти изменения проявляются в повышении уровня общих липидов, увеличении относительного содержания общих фосфолипидов, свободного холестерина, свободных жирных кислот и ФХ, а также в снижении уровня эфиров холестерина и суммарных лизофосфолипидов. Этими же авторами подтверждается связь выраженности изменений соотношения липидных фракций и тяжести заболевания, частотой развития осложнений и отдаленных последствий заболевания [45, 46]. Тем не менее до настоящего времени не было данных о связи нарушений липидного и фосфолипидного спектра в остром периоде ОКИБЭ и их взаимосвязи с последующим развитием ПИСРК.

Результаты собственных исследований показывают, что выраженные изменения в липидном и, в особенности, фосфолипидном, спектрах сыворотки

крови, наблюдаемые при кишечных инфекциях бактериальной этиологии, могут выступить в роли предикторов развития ПИСРК. Наши результаты не противоречат очень малочисленным данным в этой области и расширяют патогенетические представления о связи нарушений липидного и фосфолипидного спектра с формированием предпосылок для развития ПИСРК у больных с ОКИБЭ.

Своевременная диагностика и корректировка отклонений в липидном спектре, возникающих на фоне острых кишечных инфекций, могут предотвратить дальнейшее развитие ПИСРК. Как было указано в предыдущей главе, из 50 пациентов с острыми кишечными инфекциями, находившихся в остром периоде и в периоде реконвалесценции под нашим наблюдением, у 28% больных развились проявления ПИСРК. Среди этих пациентов преобладали лица мужского пола, наблюдалась более частая встречаемость ОКИ, вызванная Campilobacter spp. и более длительные абдоминальные боли.

Также указанные пациенты отличались наличием более высокого уровня ОХ, ТГ сыворотки и Apo B, мочевины крови, чаще повышенной концентрации ЛПНП, более высокими показателями фосфатидилхолина и более низким уровнем фосфатидилэтаноламина. Предиктивные модели на основании ROC-анализа позволили определить пороговые значения для ОХ, ТГ, Apo B, фосфатидилхолина равно которым и выше, а также уровня фосфатидилэтаноламина, равно которому и ниже прогнозируется высокий риск развития ПИСРК.

Тем не менее для практического здравоохранения достаточно сложным и малодоступным представляется использование нескольких моделей одновременно для оценки риска возникновения СРК либо прогностической модели, основывающейся на параметрах расширенной липидограммы, включающей определение как спектра общих липидов, так и фосфолипидов.

Для того, чтобы сделать доступным определение риска развития ПИСРК в практическом здравоохранении, с помощью дискриминантного анализа была выполнена оценка как показателей липидного и фосфолипидного спектра, так

биохимических показателей, с целью определения независимых предикторов и включения их в одну прогностическую модель.

При тщательном выборе факторов и оценке их взаимовлияния для построения прогностической модели были выделены 3 фактора (величина ТГ, ОХ и мочевины сыворотки), которые стали независимыми предикторами, а некоторые факторы (пол, выявление Campylobacter spp.) исключены из модели как зависимые предикторы.

Независимые предикторы легли в основу построения прогностической модели с использованием дискриминантного анализа:

$Y_{СРК} = -6{,}441 + 1{,}065*X_{ТГ} + 0{,}197*X_{мочев} + 0{,}753*X_{ОХ}$

Где $Y_{СРК}$- дискриминантная функция, значение которой определяет наличие или отсутствие риска развития СРК;

-6,441, 0,197, 1,065, 0,753 – коэффициенты;

$X_{ТГ}$- значение триглицеридов (ммоль/л); $X_{мочев}$- уровень мочевины (ммоль/л); $X_{ОХ}$- значение общего холестерина (ммоль/л).

Пациенты были разделены на две группы константой дискриминации. Когда ее значение, равноудаленное от центроидов, было равно- 0,684, прогнозировалось отсутствие риска развития СРК, а при значении 1,759 наличие риска развития СРК.

Следовательно, константа дискриминации была равна 0,5375.

В обеих группах с применением коэффициента Уилкса сопоставляли средние значения дискриминантной функции, при этом различия были статистически значимыми ($p < 0{,}001$).

Используя расчетные значения дискриминантной функции, больные были распределены в группы с высоким или низким риском развития синдрома раздраженного кишечника. При значении функции 0,5375 и более пациент был в группе с высоким риском развития СРК, напротив, при величине меньше 0,5375 - в группе с низкой степенью вероятности развития ПИСРК.

Чувствительность модели составила 78,6% (11 верных прогнозов из 14 пациентов с СРК), специфичность составила 100% (36 верных прогноза из 36 пациентов без СРК).

Диагностическая эффективность модели оказалась равной 94%.

Следовательно, предложенная прогностическая модель позволяет с высокой вероятностью прогнозировать развитие СРК и обоснована к применению в стационарах для улучшения оказания медицинской помощи больным, а также для профилактики.

Формула прогностической модели вошла в патент «Способ прогнозирования риска развития синдрома раздраженного кишечника после перенесенной острой кишечной инфекции бактериальной этиологии и выбора тактики лечения» (№280300 с приоритетом от 03.05.2023, дата регистрации в ГРИ 05.09.2023).

Метод позволяет прогнозировать риск развития СРК, базируясь на общедоступных лабораторных показателях у пациентов с ОКИБЭ в период разгара, основываясь на показателях липидного профиля и биохимического исследования сыворотки крови больного. Прогностическая модель представлена в виде онлайн-калькулятора и доступна по ссылке https://apps.cmd.su/srkp/.

Из литературы известно несколько способов прогнозирования риска развития СРК. Тем не менее для взрослых пациентов эти способы ориентированы на больных уже с развившейся симптоматикой, то есть не предназначены для использования в целях профилактики самого синдрома, а ориентированы на прогнозирование прогрессирования СРК. Большинство из них являются инвазивными, подразумевающими определение pH в дистальных и проксимальных отделах тонкого и толстого кишечника [77], взятие биоптатов слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника [76], либо предполагают проведение сложных лабораторных методик [72], либо его применение возможно только в педиатрической практике [139].

Разработанный нами способ, с одной стороны, с высокой вероятностью позволяет прогнозировать развитие СРК, с другой, является простым, не-

затратным, не требует каких- либо специфических навыков, и может применяться практически в любой медицинской организации. Результаты, полученные на основании этого метода позволяют персонифицированно подходить к лечению пациентов с ОКИБЭ в случае наличия у них высокого риска развития ПИСРК, улучшить качество жизни этих пациентов и снизить временную утрату трудоспособности.

С учетом выявленных нами нарушений обмена липидов и фосфолипидов в остром периоде ОКИБЭ целесообразным является проведение медикаментозной профилактики ПИСРК у пациентов с ОКИБЭ с высоким риском его развития, определенным с помощью нашей прогностической модели.

На основании уровня ОХ, ТГ и мочевины с помощью разработанного нами метода прогнозирования риска развития СРК у больных ОКИБЭ на завершающем этапе исследования была выполнена оценка эффективности профилактики СРК у пациентов с высоким риском его развития.

Многие исследователи связывают развитие ПИСРК после ОКИБЭ с изменением удельного веса отдельных КЦЖК или снижением их содержания в кишечнике [113], приводящим к нарушению равновесия микробиоты кишечника и ассоциированными с ним патологическими изменениями обмена липидов.

Использование препаратов, содержащих КЦЖК, а именно, масляной кислоты в виде бутирата кальция, в том числе Закофалька, содержащего бутират калия 250 мг и инулин 250 мг (БК+И) продемонстрировало положительный эффект при терапии СРК. Нормализующее влияние препарата на обмен липидов приводило к снижению выраженности клинических проявлений СРК [69, 41, 17].

В связи с этим представлялось целесообразным использование этого медикамента у пациентов в остром периоде ОКИБЭ с высоким риском развития СРК, определенным с помощью предложенного нами метода его прогнозирования, с профилактической (упреждающей) целью.

У 60-ти пациентов с ОКИБЭ в разгаре болезни (1-2 день госпитализации, не более 48 часов от начала болезни) определяли риск развития ПИСРК по предложенному нами методу, на основании показателей ОХ, ТГ и мочевины (см. глава VI). Больные с высоким риском его развития рандомизированы в 2 группы по 30 пациентов в каждой. 1-я (группа сравнения) получала общепринятую терапию, в том числе пробиотики на основе Bacillus subtilis или Bifidobacterium bifidum со 2-3 дня пребывания в стационаре и на протяжении месяца, согласно стандартам лечения, во 2-й группе больным в назначенное стандартное патогенетическое и симптоматическое лечение (см. III главу, п. 3.2.) дополнительно включали БК+И, начиная с 3-4 дня заболевания в течение 30 дней.

Исходные характеристики изучаемых пациентов (демографические, социальные, клинические, лабораторные) были сопоставимы и в равной степени распространены между изучаемыми подгруппами.

В исследуемых группах по продолжительности основных клинических симптомов, таких как повышение температуры тела, абдоминальные боли непостоянного характера, диарея, а также по значению общего холестерина, триглицеридов, мочевины - параметров отбора в сравниваемых группах - значимых различий не выявили.

Изменения в гемограмме воспалительного характера также встречались в группах с сопоставимой частотой и выраженностью. Аналогичные закономерности прослеживались и в отношении уровня СРБ. В обеих группах, не менее чем в 70%, возбудителями заболевания были сальмонеллы (S.enteritidis и S.typhimurium), 8-10% случаев приходилось на Sh. Sonne, у остальных выделили C. jejuni. или энтеропатогенные E.coli O86:K61, O128:K67, O114:K90. Микроскопические признаки колита, по данным копрограммы, наблюдались у всех анализируемых пациентов.

В динамике заболевания у пациентов выполнялось 3-х кратно исследование ФК – (в период разгара, реконвалесценции и спустя месяц после

выписки из стационара) 2-х кратно – I-FABP (в разгаре и в период реконвалесценции) и ТГ (в разгаре и спустя месяц после выписки).

Согласно результатам, уровни ФК, I-FABP, ТГ в разгар заболевания не отличались между группами пациентов, получавших БК+И (2-я) и без такового (1-я) (p=0,825, p=0,209). В свою очередь, уровень ФК через месяц после выписки из стационара был статистически значимо выше в 1-й группе пациентов, по сравнению со 2-й (<0,001). ФК, маркер кишечного воспаления, снижался значимо быстрее в группе БК+И, по сравнению с группой, получавшей общепринятую терапию. В периоде ранней реконвалесценции этот показатель достиг нормы только у 40,0% 1-й группы, у 76,6% пациентов 2-й группы (p<0,05). Спустя месяц после выписки из стационара у всех больных 2-й группы его показатели были в пределах нормы, тогда как в группе сравнения (1-я) - только 66,7% больных (p <0,01) (Табл. 7.4, Рис. 7.1).

Концентрация I-FABP в сыворотке крови также в динамике в период реконвалесценции на фоне терапии БК+И была статистически значимо ниже, чем в группе больных, которые его не принимали (p=0,012). Следует отметить, что у пациентов, не получавших БК+И (1-я) к моменту выписки из стационара, I-FABP достиг нормы только у 36,6% пациентов, а в группе, его получавшей, в 70,0% случаев (p <0,05) (Табл. 7.4, Рис. 7.2).

Аналогичная закономерность прослеживалась и при анализе уровня ТГ в динамике заболевания: при равнозначных параметрах в разгаре болезни через 1 месяц после выписки у пациентов в группе, получавших БК+И, этот параметр был значимо ниже, чем в группе сравнения (p=0,045). У больных, получавших БК+И (2-я) в периоде реконвалесценции, он был в пределах нормы у 83,3% пациентов и только у 56,7% - в группе сравнения (2-я) (p <0,05) (Табл. 7.4, Рис. 7.2).

Более быстрая положительная динамика нормализации маркеров воспаления отразилась и на частоте возникновения ПИСРК. У пациентов 1-й группы (сравнения) этот синдром развился в 73,3% случаев, а во 2-й (группа БК+И) – только в 6,7% случаев (p <0,001).

При сравнении в группах удельного весе развития ПИСРК после ОКИБЭ при приеме БК+И и без такового получены статистически значимые различия (p <0,001). Шансы развития ПИСРК на фоне приема этого препарата уменьшались в 38,5 раз (95% ДИ: 0,005-0,14).

Снижение шансов развития СРК у пациентов, принимавших БК+И, имело под собой патогенетическое обоснование. В этой группе пациентов в периоде ранней реконвалесценции отмечались более низкие показатели I-FABP, а в период отдаленной реконвалесценции - более низкие показатели ФК и ТГ. Это косвенно свидетельствовало о нивелировании кишечного воспаления, восстановлении мембран эпителиальных клеток кишечника и нормализации его микробиома, что и проявилось в малой частоте возникновения СРК у больных с ОКИБЭ с высокой вероятностью развития. Следовательно, использование препаратов на основе масляной кислоты является патогенетически обоснованным не только для лечения СРК, но и для профилактики ПИСРК у пациентов с ОКИБЭ с высоким риском его развития.

***

Таким образом, ОКИБЭ продолжают иметь немаловажное значение в структуре общей заболеваемости кишечными инфекциями в Республике Адыгея, составляя 30-45% от всех ОКИ установленной этиологии. В 10-30% ОКИБЭ являются причиной развития ПИСРК. В различной степени выраженные нарушения микробиоценоза кишечника, возникающие в период острого инфекционного процесса, приводят к нарушению обмена общих липидов и фосфолипидов, изменению спектра КЦЖК, повышая риск развития СРК (Рис. 7.4).

На основании биохимических маркеров, доступных в рутинной клинической практике (показатели ОХ, мочевины, ТГ), косвенно отражающих нарушения обмена липидов и фосфолипидов, можно определять пациентов с высоким риском развития ПИСРК и назначать упреждающую терапию

препаратами на основе масляной кислоты. Применение для этих целей бутирата калия в сочетании с инулином продемонстрировало терапевтическую эффективность, позволив снизить вероятность развития ПИСРК в группе пациентов с ОКИБЭ с высоким риском его развития в 38,5 раза, что позволяет его рекомендовать в составе комплексной терапии пациентам с этой патологией.

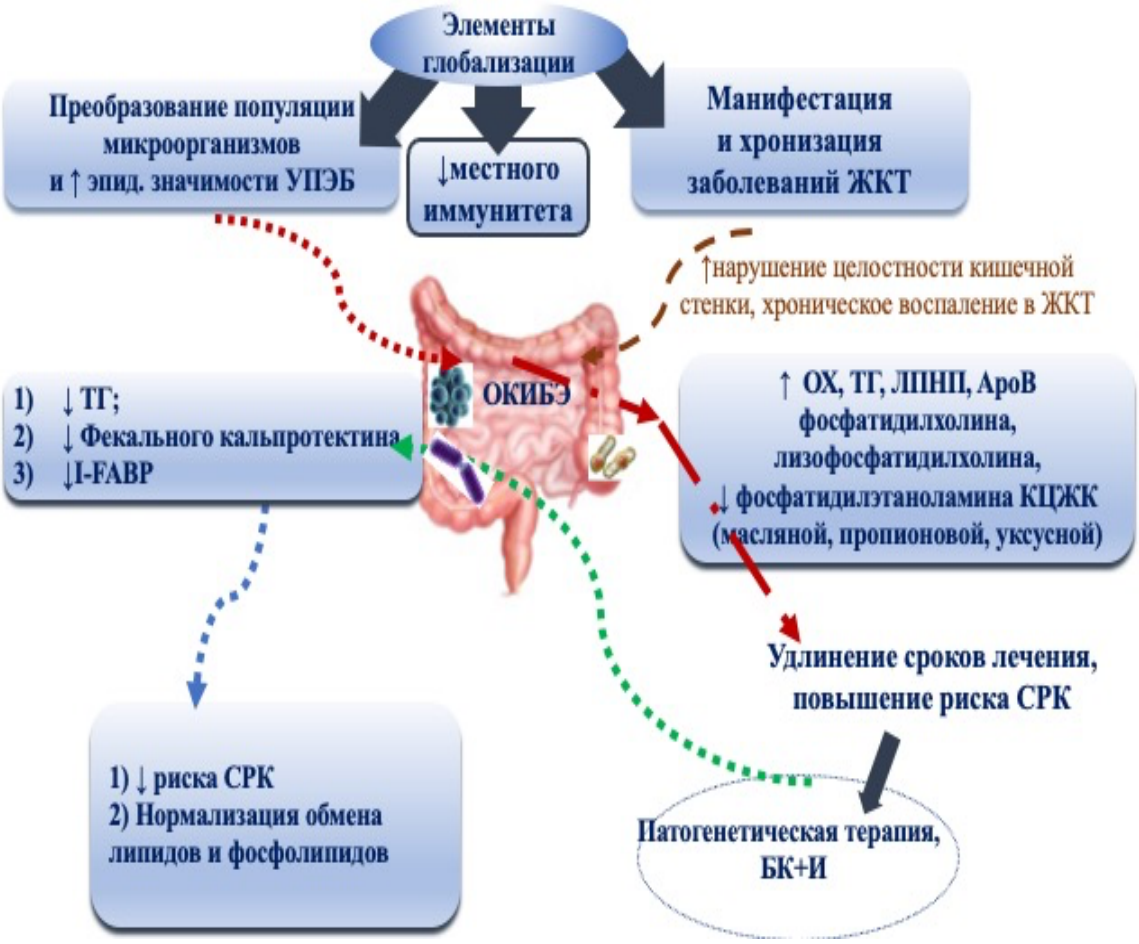

Рисунок 7.4. Факторы, влияющие на развитие ПИСРК, и пути снижения риска его развития.

Тем не менее исследование не охватывает широкий спектр ОКИВЭ, которые также могут нести в себе риски развития СРК, хотя и менее существенные в силу не столь выраженного воспалительного компонента при этой группе инфекций, но приводить к дисбиотическим изменениям в кишечнике. Научные изыскания необходимо продолжить теперь в этом направлении.

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость ОКИ в Республике Адыгея в период с 2017 по 2023 гг. находилась в пределах от 76,8 до 309,8 на 100 тысяч населения, частота регистрации ОКИ установленной этиологии - от 7,0% до 38,1%. Удельный вес ОКИБЭ в допандемический и постпандемический период (2017-2019 и 2023 г) составил от 29,7 до 45,1%. В период пандемии (2020-2022) верификация ОКИ была минимальной (7,0-16,3% всех случаев), из них от 56,9 до 84,6% пришлось на ОКИБЭ. Среди бактериальных возбудителей ОКИ у взрослого населения преобладала S. enteritidis (69,2%).

2. У большинства больных в разгаре ОКИБЭ наблюдалось увеличение уровня ТГ (в 62%), фосфатидилхолина (в 90%), лизофосфатидилхолина (в 56%) и снижение фосфатидилэтаноламина (в 72%), а также низкие уровни масляной и уксусной кислот в кале. У 28% реконвалесцентов в течение 6 месяцев развился ПИСРК. Эти больные отличались преобладанием лиц мужского пола (71,3%), более длительным болевым синдромом и более выраженным повышением мочевины. Их липидный профиль характеризовался значимо более высокими показателями ОХ, ТГ, Аро В, ЛПНП, фосфатидилхолина и более низким уровнем фосфатидилэтаноламина.

3. Предикторами развития ПИСРК в исходе ОКИБЭ является уровень ОХ 3,75 ммоль/л и выше, уровень ТГ - 2,115 ммоль/л и выше, относительное содержание фосфатидилхолина 63,82% и выше, фосфатидилэтаноламина 14,25% и ниже. Прогностическая модель на их основе позволяет с диагностической эффективностью (94%) определять вероятность высокого риска его развития у пациентов с ОКИБЭ. Способ прогноза ПИСРК у больных с ОКИБЭ на основе доступных в практике лабораторных показателей (мочевины, ТГ и ОХ) в сыворотке крови в разгаре болезни позволяет с такой же вероятностью прогнозировать риск его развития.

4. Применение препарата на основе масляной кислоты и инулина в составе комплексной терапии пациентов с ОКИБЭ, имеющих высокий риск ПИСРК, способствует более быстрой нормализации маркеров воспаления кишечника в крови (I-FABP) и копрофильтрате (ФК) и снижению шансов его развития в 38,5 раз (95% ДИ: 0,005-0,14).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ОКИБЭ рекомендуется в разгаре болезни определять риск развития ПИСРК на основе показателей ТГ, ОХ и мочевины, используя предложенную прогностическую модель: $Y_{СРК}$ = -6,441 + 1,065*$X_{ТГ}$ + 0,197*$X_{мочев}$ + 0,753*$X_{ОХ}$, где $Y_{СРК}$- дискриминантная функция, характеризующая вероятность наличия СРК; $X_{ТГ}$- уровень ТГ (ммоль/л); $X_{мочев}$- уровень мочевины (ммоль/л); $X_{ОХ}$- уровень ОХ (ммоль/л); -6,441, 1,065, 0,197, 0,753 – коэффициенты. При $Y_{СРК}$ равно и более 0,5375 следует относить пациента к группе высокого риска развития СРК.

2. Пациентам с ОКИБЭ, имеющим высокий риск развития ПИСРК, рекомендовано назначение в составе комплексной терапии ОКИ препарата, состоящего из бутирата кальция 250 мг и пребиотика инулина - 250 мг по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней, начиная со 2-3 дня болезни, что снижает вероятность ПИСРК у этих больных с 73,3% до 6,7 % в течение 6 месяцев после перенесенного заболевания.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Изучение факторов риска развития СРК после перенесенной ОКИ вирусной этиологии как у взрослых, так и у детей и разработка на их основе прогностических моделей, которые могут быть использованы в практике для быстрого принятия решения о выборе тактики лечения пациента.

2. Оценка эффективности метаболитов пробиотических бактерий для снижения риска развития ПИСРК в острый период ОКИ различной этиологии, а также лечебного питания, обогащенного КЦЖК в период реконвалесценции у пациентов различных возрастных групп.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопян, А. Н. Диагностика и лечение функциональных нарушений моторики органов пищеварения у детей: электромиографические и метаболические аспекты: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.08 / Акопян Айарпи Нориковна. – Москва, 2015. – 115 с.

2. Актуальные проблемы, итоги и перспективы изучения острых ки-шечных инфекций / В. В. Малеев, А. В. Горелов, Д. В. Усенко, К. В. Кулешов // Эпидемиология и инфекционные болезни : актуальные вопросы. – 2014. – № 1. – С. 4-8.

3. Андреев, Д. Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта / Д. Н. Андреев // Consilium Medicum. – 2019. – № 21(8). – С. 29-34.

4. Андреев, Д. Н. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта / Д. Н. Андреев, Д. Т. Дичева // Медицинский совет. – 2020. – № 5. – С. 83-91.

5. Андреева, И. В. Эффективность пробиотиков при инфекциях желудочно-кишечного тракта / И. В. Андреева // Доктор. Ру. – 2015. – № 12 (113). – С. 34-41.

6. Ардатская, М. Д. Абдоминальная боль и висцеральная гиперчувствительность у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV и клиническая практика / М. Д. Ардатская, Т. Б. Топчий. – Москва : Прима-Принт, 2017. – 63 с.

7. Ардатская, М. Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.00.05 / Ардатская Мария Дмитриевна. – Москва, 2003. – 45 с.

8. Ариповский, А. В. Биологически активные пептиды в регуляции метаболизма. Пептоны, аминокислоты, жирные кислоты, липопротеины, липиды и

действие нутрицевтиков / А. В. Ариповский, В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – № 64(1). – С. 14-23.

9. Баймуратова, М. А. Персистентный потенциал клинических изолятов как результат микробной эволюции / М. А. Баймуратова, Р. А. Тьесова-Бердалиа, М. М. Чуйкова // Наука о жизни и здоровье. – 2017. – № 1. – С. 38-46.

10. Баликин, В. Ф. Короткоцепочечные жирные кислоты в оценке тяжести и выздоровления при кишечных инфекциях / В. Ф. Баликин, Н. Н. Федотова, Э. С. Акайзин // Детские инфекции. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 22-26.

11. Белок, связывающий жирные кислоты (I-FABP) – новый перспективный показатель повреждения тонкой кишки / В. Н. Дроздов, И. А. Ли, Г. Г. Варванина, Е. В. Ткаченко // Экспериментальная и клиническая гастроэн-терология. – 2011. – № 5. – С. 35-37.

12. Бельмер, С. В. Короткоцепочечные жирные кислоты в лечении функциональных заболеваний кишечника у детей: теоретическое обоснование и практическое применение / С. В. Бельмер, М. Д. Ардатская, А. Н. Акопян. – Москва : Прима Принт, 2015. – 48 с.

13. Бельмер, С. В. Пребиотики, инулин и детское питание / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – № 9(3). – С. 121-125.

14. Берзегова, А. А. Значение липидов для организма человека / А. А. Берзегова // Новые технологии. – 2007. – № 4. – С. 40-42.

15. Бондаренко, В. М. Дисбактериозы кишечника у взрослых / В. М. Бондаренко, Н. М. Грачева, Т. В. Мацулевич. – Москва : КМК, 2003. – 220 с.

16. Бусленко, А. О. Острые кишечные инфекции: особенности интестинальной микрофлоры и местного цитокинового профиля, оптимизация терапии: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.09 / Бусленко Ася Олеговна. – Ростов-на-Дону, 2018. – 21 с.

17. Бутова, Е. Н. Оптимизация современной терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника / Е. Н. Бутова // Лечащий врач. – 2019. – № 7. – С. 53-61.

18. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии / О. В. Тихомирова, Н. В. Сергеева, А. К. Сироткин [и др.] // Детские инфекции. – 2003. – № 3. – С. 7-11.

19. Возрастная структура сальмонеллеза, вызванного доминирующими плазмидоварами Salmonella enteritidis, в г. Владивостоке / Н. А. Кузнецова, Ф. Н. Шубин, А. В. Раков [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 80-82.

20. Волкова, Е. Д. Фекальный кальпротектин в дифференциальной диагностике острых кишечных инфекций / Е. Д. Вълкова, М. Д. Господинова, И. Т. Тодоров // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 117-122.

21. Гаус, О. В. Модуляция микробиоты кишечника как ведущий фактор патогенеза формирования фенотипов синдрома раздраженного кишечника / О. В. Гаус, М. А. Ливзан // Русский медицинский журнал. – 2023. – № 5. – С. 12-19.

22. Гаус, О. В. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: время ренессанса? / О. В. Гаус, М. А. Ливзан, Д. А. Гавриленко // Медицинский алфавит. – 2021. – № 35. – С. 23-28.

23. Гаус, О. В. Современные взгляды на роль кишечной микробиоты в формировании патологии кишечника / О. В. Гаус, Д. Г. Беляков // Русский медицинский журнал. – 2021. – № 4. – С. 10-16.

24. Гаус, О. В. Фундаментальные основы формирования абдоминальной боли у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / О. В. Гаус, М. А. Ливзан // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – № 16(15). – С. 102-111.

25. Голошва, Е. В. Изменение колонизационной резистентности кишечника при дисбактериозах, обусловленных антибиотиками широкого спектра действия: диссертация на соискание ученой степени кандидата биоло-гических наук: 03.00.07 / Голошва Елена Владимировна. – Ростов-на-Дону, 2005. – 180 с.

26. Гончар, Н. В. Роль острых кишечных инфекций различной этиологии в происхождении синдрома раздраженного кишечника у детей / Н. В. Гончар, О. И. Ныркова // Вопросы детской диетологии. – 2015. – № 13(1). – С. 22-27.

27. Григорович, М. С. Особенности эпидемиологического процесса и медико-социальные факторы развития острых кишечных инфекций и их исходов у детей / М. С. Григорович, С. В. Славинская // Вятский медицинский вестник. – 2015. – № 2 (46). – С. 34-37.

28. Григорович, М. С. Отдаленные исходы острых кишечных инфекций у детей и определяющие их факторы / М. С. Григорович, Н. Д. Майорова // Инфекционные болезни. – 2014. – № 3. – С. 40-44.

29. Григорович, М. С. Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и особенности исходов при острых кишечных инфекциях / М. С. Григорович // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 3. – С. 56-59.

30. Дисбиоз кишечника инфекция Helicobacter pylori синдром раздраженного кишечника метаболический синдром: что их объединяет/ Н. В. Барышникова, Ю. А. Фоминых, Е. В. Балукова, Ю. П. Успенский // Практическая медицина. – 2012. – № 3 (58). – С. 11-16.

31. Запруднов, А. М. Функциональные расстройства кишечника и хронические запоры у детей / А. М. Запруднов, О. Н. Царькова, Л. А. Харитонова // Вопросы детской диетологии. – 2010. – № 8(1). – С. 66-80.

32. Ивашкин, В. Т. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы / В. Т. Ивашкин, К. В. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – № 27(5). – С. 11-19.

33. Ивашкин, В. Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты / В. Т. Ивашкин, О. Ю. Зольникова // Российский жур-нал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – № 29(1). – С. 68-76.

34. Изменения уровня серотонина и короткоцепочных жирных кислот у больных синдромом раздраженного кишечника / А. Э. Дорофеев, М. Д.

Ардатская, О. А. Рассохина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 11. – С. 10-14.
35. Инфекционные болезни: атлас-руководство / В. Ф. Учайкин, Ф. С. Харламова, О. В. Шамшева, И. В. Полеско. – Москва : ГЭОТАР Медиа, 2010. – 384 с.
36. Использование полиненасыщенных жирных кислот в питании здоровых детей / И. Я. Конь, Н. М. Шилина, С. Б. Вольфсон, О. В. Георгиева // Лечащий врач. – 2006. – № 1. – С. 42-47.
37. Исходы острых кишечных инфекций различной этиологии у детей раннего возраста / З. М. Кулиева, Л. И. Рустамова, М. М. Исаева, Р. М. Ахундова // International Journal of Advanced Studies in Medicine and Biomedical Sciences. – 2021. – № 1. – P. 67-75.
38. Итоги Всероссийской переписи населения 2020 года. Том 5. Национальный состав и владение языками. Таблица 1. Национальный состав населения. – URL: https://rosstat.gov.ru/vpn/2020/Tom5_Nacionalnyj_sostav_i_vladenie_yazykami (дата обращения: 02.02.2024).
39. Клиническая эффективность современного пробиотика для коррекции кишечной микрофлоры у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей и с антибиотик-ассоциированной диареей / В. Н. Дроздов, Е. В. Ших, А. А. Астаповский [и др.] // Вопросы питания. – 2023. – Т. 92, № 4. – С. 92-103.
40. Колоскова, С. В. Методы определения холестерина: обзор литературы / С. В. Колоскова, А. Л. Лобачев, И. В. Лобачева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 1. – С. 3-9.
41. Комбинированная терапия при синдроме раздраженного кишечника: контроль моторики кишечника, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности / И. В. Маев, Т. С. Оганесян, Ю. А. Кучерявый [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. – № 5. – С. 40-46.

42. Корниенко, Е. А. Ось «кишка–печень» при избыточном и недостаточном питании у детей / Е. А. Корниенко // Педиатрия: журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 6. – С. 98-107.

43. Лабораторные и инструментальные методы диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта: учебное пособие для студентов / С. С. Бунова, Л. Б. Рыбкина, Е. В. Усачева [и др.]. – Омск : ОмГМА, 2014. – 57 с.

44. Мазанкова, Л. Н. Оценка нарушений микробиоценоза при острых кишечных инфекция у детей и их коррекция / Л. Н. Мазанкова // Трудный пациент. – 2004. – № 2 (9). – С. 11-16.

45. Макаров, В. К. Роль состояния биологических мембран в дифференциальной диагностике сальмонеллезного и острого алкогольного гастроэнтерита / В. К. Макаров, П. В. Макаров // Клиническая медицина. – 2015. – № 93(2). – С. 58-60.

46. Макаров, В. К. Спектр сывороточных фосфолипидов у больных сальмонеллезным и острым алкогольным гастроэнтеритами / В. К. Макаров, П. В. Макаров, А. Е. Левенцова // Доктор. Ру. – 2015. – № 2-2. – С. 43.

47. Макаров, П. В. Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика сальмонеллеза / П. В. Макаров // Верхневолжский медицинский журнал. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 35-38.

48. Макарова, Е. Г. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей: отдаленные последствия и современные возможности предупреждения и коррекции / Е. Г. Макарова, С. Е. Украинцев // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 392-399.

49. Макарова, М. А. Этиологическая значимость условно патогенных энтеробактерий при острых кишечных заболеваниях и дисбиотических состояниях кишечника / М. А. Макарова, Л. А. Кафтырева, С. А. Егорова // Инфекция и иммунитет. – 2011. – № 1(2). – С. 181-184.

50. Малеев, В. В. Проблемы инфекционной патологии на современном этапе / В. В. Малеев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 4. – С. 11-14.

51. Маркеры воспаления кишечника: обзор литературы / Е. М. Мохов, А. М. Морозов, В. А. Кадыков [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. – 2018. – № 17(1). – С. 33-37.

52. Местный цитокиновый профиль у взрослых пациентов с острыми кишечными инфекциями и его коррекция с применением иммуномодулирующей терапии / А. О. Бусленко, А. В. Алешукина, Н. Ю. Пшеничная [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни: актуальные вопросы. – 2017. – № 4. – С. 58-64.

53. Место фосфатидилхолина в лечении воспалительного поражения кишечника / А. Э. Дорофеев, Н. Н. Руденко, Н. И. Швец, А. А. Дорофеева // Гастроентерологія. – 2017. – № 51(3). – С. 205-208.

54. Микробиом кишечника: от эталона нормы к патологии / С. А. Шевелева, И. Б. Куваева, Н. Р. Ефимочкина [и др.] // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89, № 4. – С. 35-51.

55. Микробиота желудочно-кишечного тракта и аллергические заболевания: что известно? / О. Ю. Зольникова, К. В. Ивашкин, В. Р. Корнеева, В. Т. Ивашкин // Вопросы детской диетологии. – 2020. – № 18(1). – С. 48-55.

56. Микробиота кишечника как отдельная система организма / Ю. В. Юдина, А. А. Корсунский, А. И. Аминова [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – Т. 8, № 4-5. – С. 36-43.

57. Микробно-тканевой комплекс кишечника и хроническая сердечная недостаточность (часть 1): патогенез / А. А. Власов, С. П. Саликова, Н. В. Головкин, В. Б. Гриневич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – № 17(3). – С. 462-469.

58. Минушкин, О. Н. Новые представления о функциональных расстройствах кишечника и место современных пробиотиков в их лечении / О. Н. Минушкин // Медицинский совет. – 2018. – № 21. – С. 126-131.

59. Михайлова, Л. В. Лекарственная устойчивость условно-патогенных энтеробактерий-возбудителей острых кишечных инфекций / Л. В. Михайлова // Альманах мировой науки. – 2016. – № 8. – С. 21-22.

60. Михайлова, Л. В. Условно-патогенные микроорганизмы как этиоло-гический фактор возникновения острых кишечных инфекций / Л. В. Михайлова // Альманах мировой науки. – 2016. – № 11-1. – С. 67-68.

61. Мокрецова, Е. В. Клиника и патоморфологические аспекты патогенеза гастроинтестинальной формы сальмонеллёза: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.10 / Мокрецова Евгения Викторовна. – Москва, 2003. – 24 с.

62. Мурзабаева, Э. Б. Роль и применение пробиотиков в медицинской практике (обзор литературы) / Э. Б. Мурзабаева, А. З. Зурдинов // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2017. – № 5. – С. 85-90.

63. Надеждин, С. А. Клинический и эпидемиологический анализ вспышки сальмонеллеза в городе Челябинске в мае 2018 года. / С. А. Надеждин, Л. И. Ратникова, Е. А. Стенько // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. – 2018. – № 4. – С. 79-81.

64. Нарушение микробиоты кишечника в остром периоде инфекционной диареи у детей и сравнительная оценка влияния последующей терапии нифуроксазидом и препаратами группы цефалоспоринов / Д. В. Усенко, А. В. Горелов, В. Е. Одинцова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2020. – № 18(3). – С. 88-97.

65. Нарушения микробиоценоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени / Е. Чихачева, Л. Тетерина, П. Селиверстов [и др.] // Врач. – 2012. – № 7. – С. 34-39.

66. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению / Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский, Л. Н. Белоусова, В. В. Петренко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 2. – С. 93-97.

67. Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике / Е. Ю. Плотникова, М. В. Борщ, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова // Лечащий врач. – 2013. – № 2. – С. 52-56.

68. Немцов, В. И. Новые подходы к представлению о синдроме раздраженного кишечника (СРК) и его лечению / В. И. Немцов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2015. – № 1-2. – С. 10-15.

69. Немцов, В. И. Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении / В. И. Немцов // Лечащий врач. – 2015. – № 6. – С. 60.

70. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской федерации в 2022 году: Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 368 с. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076 (дата обращения: 16.05.2024).

71. Ойноткинова, О. Ш. Роль микробиоты кишечника в патогенезе дислипидемии и ассоциированных метаболических нарушений / О. Ш. Ойноткинова, Е. Л. Никонов, И. З. Гиоева // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – Т. 6, №. 2. – С. 29-34.

72. Осадчук, А. М. Заболевания толстой кишки: клинико-инструментальные, морфологические и иммуноморфологические критерии возникновения и прогнозирования течения: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук : 14.00.05 / Осадчук Алексей Михайлович. – Волгоград, 2005. – 248 с.

73. Особенности течения острых кишечных инфекций с оценкой эффективности патогенетической терапии / В. А. Заплутанов, М. Г. Романцов, Е. О. Тихонова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – Т. 57, № 9-10. – С. 17-24.

74. Острые диарейные инфекции: принципы рациональной терапии / Н. Д. Ющук, М. Г. Кулагина, С. А. Шутько, Л. Ц. Митрикова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – № 8 (31). – С. 103-108.

75. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у взрослых / О. И. Сагалова, А. Т. Подколзин, Н. Ю. Абрамычева [и др.] // Терапевтический архив. – 2006. – № 11. – С. 17-24.

76. Патент № 2337627 С1 Российская Федерация, МПК А61В 10/00 Спо-соб прогнозирования развития синдрома раздраженного кишечника: №2007103567/14; заявл. 01.31.2007 ; опубл. 11.10. 2008, Бюл. № 31.

77. Патент № 2350264 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/05. Способ диагностики синдрома раздраженного кишечника: № 2007134935/14; заявл. 19.09.2007 ; опубл. 27.03.2009, Бюл. № 9.

78. Профилактика постинфекционного синдрома раздраженной кишки: возможности пробиотической терапии / И. А. Шумихина, О. И. Соловьева, З. Р. Сундукова, В. И. Симаненков // Медицинский алфавит. – 2016. – № 4 (34). – С. 24-26.

79. Росгосстат : официальный сайт. – URL : https://rosstat.gov.ru/folder/12781 (дата обращения: 16.05.2024).

80. Сарсенбаева, А. С. Диареи у взрослых. Клинические рекомендации. Проект / А. С. Сарсенбаева, Л. Б. Лазебник // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – №. 6 (178). – С. 4-41.

81. Связывающий жирные кислоты белок (i-fabp) – диагностический маркер повреждения кишечника / И. А. Ли, К. К. Носкова, Г. Г. Варванина, Е. В. Ткаченко // Лабораторная служба. – 2015. – № 4(1). – С. 26-29.

82. Сезонность и возрастная структура заболеваемости острыми кишечными инфекциями на территории РФ / А. Т. Подколзин, Е. Б. Фенске, Н. Ю. Абрамычева [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – № 11. – С. 10-16.

83. Сергевнин, В. И. Современные тенденции в многолетней динамике заболеваемости острыми кишечными инфекциями бактериальной и вирусной этиологии / В. И. Сергевнин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – № 19(4). – С. 14-19.

84. Синдром раздраженного кишечника / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шелыгин, Е. К. Баранская [и др.] // Колопроктология. – 2022. – № 21(1). – С. 10-25.

85. Синдром раздраженного кишечника в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). / Д. Т. Дичева, Д. Н. Андреев, М. П. Щегланова, Е. В. Парцваниа-Виноградова // Медицинский совет. – 2018. – № 3. – С. 60-66.

86. Системный воспалительный ответ у больных ВИЧ-инфекцией и возможности его коррекции / А. Н. Матузкова, Н. Ю. Пшеничная, А. В. Алешукина [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2019. – Т. 27, № 10. – С. 12-16.

87. Современные подходы к коррекции микробиома кишечника у детей при проведении антибактериальной терапии / Е. В. Каннер, М. Л. Максимов, Е. А. Горелова, В. А. Петров // Медицинский совет. – 2016. – № 1. – С. 102-107.

88. Сравнение клинико-метаболической эффективности пре- и пробиотиков при проведении оптимизированных протоколов эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori / Л. И. Буторова, М. Д. Ардатская, М. А. Осадчук [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 4. – С. 64-69.

89. Структура госпитализированных острых кишечных инфекций в 2015-2016 гг. / А. Н. Грижевская, О. С. Островская, Н. В. Ляховская, А. М. Хныков // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 72-ой научной сессии сотрудников университета, Витебск, Республика Белорусь, 25-26 января 2017 г. – Витебск: Витебский государственный медицинский университет, 2017. – С. 76-78.

90. Титов, В. Н. Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище основная причина повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 2. – С. 3-10.

91. Титов, В. Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов / В. Н. Титов // Клинико-лабораторный консилиум. – 2008. – № 1(48). – С. 4-29.

92. Фекальный кальпротектин как маркер воспалительных заболеваний кишечника / А. А. Камалова, Г. А. Гарина, И. Х. Валеева, А. Р. Гайфутдинова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68, № 5. – С. 138-143.

93. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста / Л. Б. Лазебник, Е. В. Голованова, Б. А. Волель [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 192(8). – С. 5-117.

94. Хасанов, Р. Р. Синдром короткой кишки и хроническая кишечная недостаточность у детей / Р. Р. Хасанов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 86-90.

95. Царегородцев, А. Д. Острые инфекционные диареи у детей. Современные особенности эпидемиологии и клинической картины заболеваний / А. Д. Царегородцев, В. А. Анохин, С. В. Халиуллина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 60(4). – С. 25-30.

96. Цветкова, Л. Н. Пробиотики : вчера, сегодня, завтра / Л. Н. Цветкова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – № 5(4). – С. 62-68.

97. Цветкова, М. В. Роль неэтерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / М. В. Цветков, В. Н. Хирманов, Н. Н. Зыбина // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 16(1). – С. 93-103.

98. Цуканов, В. В. Современные аспекты патогенеза и лечения диспепсии / В. В. Цуканов, А. В. Васютин, Ю. Л. Тонких // Медицинский совет. – 2020. – № 15. – С. 40-46.

99. Частота выявления ЛПС/О-антигенов различных возбудителей у больных острыми диарейными заболеваниями / О. Ф. Белая, О. А. Паевская, С. Н. Зуевская [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2017. – № 22(2). – С. 75-79.

100. Шендеров, Б. А. Взаимоотношения пробиотических и индигенных лактобацилл хозяина в условиях совместного культивирования in vitro / Б. А. Шендеров, Н. А. Глушанова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. – № 2. – С. 56-61.

101. Щербаков, И. Т. Патоморфология слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при острых бактериальных, вирусной кишечных инфекциях и хронических колитах: экспериментальное и клиническое исследование:

автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.00.15 / Щербаков Иван Тимофеевич. – Москва, 1995. – 44 с.

102. Этиологическая структура острых кишечных инфекций у взрослых в Новосибирске / Е. В. Жираковская, А. Ю. Тикунов, А. М. Курильщиков [и др.] // Инфекционные болезни. – 2013. – № 11(2). – С. 31-37.

103. Ющук, Н. Д. Острая диарея у взрослых: актуальность проблемы и новые возможности терапии / Н. Д. Ющук, Д. Н. Андреев, Ю. А. Кучерявый // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 4 (21). – С. 99-107.

104. A review of the interaction between diet composition and gut microbiota and its impact on associated disease / Z. Liu, M. Liu, J. Meng [et al.] // Journal of Future Foods. – 2024. – № 4(3). – P. 221-232.

105. Aguirre, J. D. Battles with iron: manganese in oxidative stress protection / J. D. Aguirre, V. C. Culotta // Journal of Biological Chemistry. – 2012. – № 287(17). – P. 13541-13548.

106. Antimicrobial therapy during cancer treatment : Beyond antibacterial effects / S. Ghanem, C. J. Kim, D. Dutta [et al.] // Journal of Internal Medicine. – 2021. – № 290(1). – P. 40-56.

107. Aziz, I. The overlap between irritable bowel syndrome and organic gastrointestinal diseases / I. Aziz, M. Simrén // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. – 2021. – № 6(2). – P. 139-148.

108. Barr, W. Acute diarrhea in adults / W. Barr, A. Smith // American family physician. – 2014. – № 89(3). – P. 180-189.

109. Batishcheva, E. Viral diarrhea in adults: etiological structure and clinical and laboratory diagnostic criteria at the present stage / E. Batishcheva // Молодежный инновационный вестник. – 2020. – Т. 9, № 52. – С. 114-116.

110. Chen, J. Altered gut microbial metabolites could mediate the effects of risk factors in Covid-19 / J. Chen, S. Hall, L. Vitetta // Reviews in Medical Virology. – 2021. – № 31(5). – P. 1-3.

111. Clinical management of infectious diarrhea / V. Siciliano, E. C. Nista, T. Rosà [et al.] // Reviews on Recent Clinical Trials. – 2020. – № 15(4). – P. 298-308.
112. Deac, L. M. Infectious Diarrhea, as a Valid Medical and Public Health Problematic / L. M. Deac // Journal Clinical Medical Reviews and Reports. – 2021. – № 5(8). – P. 1-4.
113. Dear, K. L. Do interventions which reduce colonic bacterial fermentation improve symptoms of irritable bowel syndrome? / K. L. Dear, M. Elia, J. O. Hunter // Digestive diseases and sciences. – 2005. – № 50. – P. 758-766.
114. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action / W. Marx, M. Lane, M. Hockey [et al.] // Molecular psychiatry. – 2021. – № 26(1). – P. 134-150.
115. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation / M. Kasubuchi, S. Hasegawa, T. Hiramatchi [et al.] // Nutrients. – 2015. – № 7(4). – P. 2839-2849.
116. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak : one-year follow-up cohort study / F. Mearin, M. Pérez-Oliveras, A. Perelló [el al.] // Gastroenterology. – 2005. – № 129(1). – P. 98-104.
117. Effect of bacterial infection and administration of a probiotic on faecal short-chain fatty acids / U. Siigur, E. Tamm, S. Torm [et al.] // Microbial ecology in health and disease. – 1996. – № 9(6). – P. 271-277.
118. Efficacy of butyrate in the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome / E. Scarpellini, E. C. Lauritano, A. Lupascu [et al.] // Diges-tive and Liver Disease Supplements. – 2007. – № 1(1). – P. 19-22.
119. Epidemiological and etiological features of travel-related fe-brile illnesses in hospitalized Russian children and adults: A single-centre, retrospective analysis in Moscow / N. N. Zvereva, M. A. Saifullin, R. F. Sayfullin [et al.] // Travel Medicine and Infectious Disease. – 2020. – № 34. – P. 101447.
120. Epidemiology of severe acute diarrhea in patients requiring hospital admission / J. Ena, R. G. Afonso-Carrillo, M. Bou-Collado [et al.] // The Journal of Emergency Medicine. – 2019. – № 57(3). – P. 290-298.

121. Evaluation of faecal calprotectin as a valuable non-invasive marker in distinguishing gut pathogens in young children with acute gastroenteritis / J. Sýkora, K. Siala, M. Huml [et al.] // Acta paediatrica. – 2010. – № 99(9). – P. 1389-1395.

122. Faecal microbiota composition and host–microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome / J. Jalanka-Tuovinen, J. Salojärvi, A. Salonen [et al.] // Gut. – 2013. – № 63(11). – P. 1737-1745.

123. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacte-ium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients / H. Sokol, B. Pigneur, L. Watterlot [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2008. – № 105(43). – P. 16731-16736.

124. Faecalibacterium prausnitzii produces butyrate to maintain Th17/Treg balance and to ameliorate colorectal colitis by inhibiting histone deacetylase 1 / L. Zhou, M. Zhang, Y. Wang [et al.] // Inflammatory bowel diseases. – 2018. – № 24(9). – P. 1926-1940.

125. Fat of the gut : epithelial phospholipids in inflammatory bowel diseases / L. V. Boldyreva, M. V. Morozova, S. S. Saydakova, E. N. Kozhevnikova // In-ternational journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22, № 21. – P 11682.

126. Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children / C. C. Chen, J. L. Huang, C. J. Chang, M. S. Kong // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2012. –№ 55(5). – P. 541-547.

127. Feng, Q. Gut microbiota: an integral moderator in health and disease / Q. Fend, W.-D. Chen, Y.-D. Wang // Frontiers in microbiology. – 2018. – Vol. 9. – P. 151.

128. Florez, I. D. Acute infectious diarrhea and gastroenteritis in children / I. D. Florez, L. F. Nino-Serna, C. P. Beltran-Arroyave // Current infectious disease reports. – 2020. – Vol. 22. – P. 1-2.

129. Gareau, M. G. Fluid and electrolyte secretion in the inflamed gut: novel targets for treatment of inflammation-induced diarrhea / M. G. Gareau, K. E. Barrett // Current Opinion in Pharmacology. – 2013. – № 13(6). – P. 895-899.

130. Gut microbiome dysbiosis in antibiotic-treated COVID-19 patients is associated with microbial translocation and bacteremia / L. Bernard-Raichon, M. Venzon, J. Klein [et al.] // Nature communications. – 2022. – № 13(1). – P. 5926.
131. Gut microbiome in inflammatory bowel disease: role in pathogenesis, dietary modulation, and colitis-associated colon cancer / J. Gubatan, T. L. Boye, M. Temby [et al.] // Microorganisms. – 2022. – № 10(7). – P. 1371.
132. Gut microbiota and short chain fatty acids: implications in glucose homeostasis / P. Portincasa, L. Bonfrate, I. Farella [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 1105.
133. Ho, S. S. The role of gastrointestinal-related fatty acid-binding proteins as biomarkers in gastrointestinal diseasesь / S. S. Ho, J. I. Keenan, A. S. Day // Digestive Diseases and Sciences. – 2020. – № 65. – P. 376-390.
134. Holtz, L. R. Acute bloody diarrhea: a medical emer-gency for patients of all ages / L. R. Holtz, M. A. Neill, P. I. Tarr // Gastroenterology. – 2009. – № 136(6). – P. 1887-1898.
135. Hydrocortisone modulates cholera toxin endocytosis by regulating immature enterocyte plasma membrane phospholipids / L. Lu, Y. Bao, A. Khan [et al.] // Gastroenterology. – 2008. – № 135(1). – P. 185-93.
136. Information of fecal calprotectin in the diagnosis of acute intestinal infections in children / I. K. Kessaeva, Z. D. Kaloeva, L. Y. Barycheva, M. V. Golubeva // Fundamental research. – 2015. – № 1-1. – P. 87-91.
137. Intestinal Barrier and Gut Microbiota in Patients with Overlapping Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia / A. Kovaleva, E. Poluektova, R. Maslennikov [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 2023. – № 68(11). – P. 4166-4174.
138. Intestinal microflora and oral bacteriotherapy in irritable bowel syndrome / G. Bazzocchi, P. Gionchetti, P. F. Almerigi [et al.] // Digestive and Liver Disease. – 2002. – № 34. – S. 48-53.
139. Kaur, M. Pediatric Irritable Bowel Syndrome Prediction Using 2-Tier Ensemble Classifier / M. Kaur, A. Jat, R. Ajith // International Journal of Computer

Information Systems and Industrial Management Applications. – 2019. – № 11. – P. 39-45.
140. Kim, C. H. Immune regulation by microbiome metabolites / C.H. Kim // Immunology. – 2018. – № 154(2). – P. 220-229.
141. Kim, M. Regulation of humoral immunity by gut microbial products / M. Kim, C. H. Kim // Gut microbes. – 2017. – № 8(4). – P. 392-399.
142. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors / C. Rousseaux, X. Thuru, A. Gelot [et al.] // Nature medicine. – 2007. – № 13(1). – P. 35-37.
143. Lactobacillus johnsonii L531 reduces pathogen load and helps maintain short-chain fatty acid levels in the intestines of pigs challenged with Salmonella enterica Infantis / T. He, Y. H. Zhu, J. Yu [et al.] // Veterinary microbiology. – 2019. – № 230. – P. 187-94.
144. Meisenheimer, E. S. Acute diarrhea in adults / E. S. Meisenheimer, C. Epstein, D. Thiel // American Family Physician. – 2022. – № 106(1). – P. 72-80.
145. Microbial-derived butyrate promotes epithelial barrier function through IL-10 receptor–dependent repression of claudin-2 / L. Zheng, C. J. Kelly, K. D. Battista [et al.] // The Journal of Immunology. – 2017. – № 199(8). – P. 2976-2984.
146. Microbiota-activated PPAR-γ signaling inhibits dysbiotic Enterobacteri-aceae expansion / M. X. Byndloss, E. E. Olsan, F. Rivera-Chávez [et al.] // Science. – 2017. – Vol. 357, is. 6351. – P. 570-575.
147. Neal, K. R. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study / K. R. Neal, L. Barker, R. C. Spiller // Gut. – 2002. – № 51(3). – P. 410-413.
148. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolicsyndrome? / H. Cortez-Pinto, M. E. Camilo, A. Baptista [et al.] // Clinical Nutrition. – 1999. – № 18(6). – P. 353-538.
149. Pimentel, M. Microbiome and Its Role in Irritable Bowel Syndrome / M. Pimentel, A. Lembo // Digestive Diseases and Sciences. – 2020. – Vol. 65(3). – P. 829-839.

150. Postinfection irritable bowel syndrome / I. A. Downs, O. C. Aroniadis, L. Kelly, L. J. Brandt // Journal of clinical gastroenterology. – 2017. – № 51(10). – P. 869-877.

151. Postinfectious irritable bowel syndrome: follow-up of a patient cohort of confirmed cases of bacterial infection with Salmonella or Campylobacter / J. Schwille-Kiuntke, P. Enck, C. Zendler [et al.] // Neurogastroenterology & Motility. – 2011. – № 23(11). – P. 479-488.

152. Prospective multicenter study evaluating fecal calprotectin in adult acute bacterial diarrhea / Y. M. Shastri, D. Bergis, N. Povse [et al.] // The American journal of medicine. – 2008. – № 121(12). – P. 1099-1106.

153. Prospects for clinical applications of butyrate-producing bacteria / L. B. Zhu, Y. C. Zhang, H. H. Huang, J. Lin // World Journal of Clinical Pediatrics. – 2021. – № 10(5). – P. 84.

154. Rodríguez, L. A. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease / L. A. Rodriguez, A. Ruigómez, J. Panés // Gastroenterology. – 2006. – № 130(6). – P. 1588-1594.

155. Role of gut microbiotain a zebrafish model with chemically induced enterocolitis involving toll-like receptor signaling pathways / Q. He, L. Wang, F. Wang, Q. Li // Zebrafish. – 2014. – № 11(3). – P. 255-264.

156. Ruigómez, A. Risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: influence of comorbidities / A. Ruigomez, L. A. Rodríguez, J. Panés // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2007. – № 5(4). – P. 465-469.

157. Salmonella mitigates oxidative stress and thrives in the inflamed gut by evading calprotectin-mediated manganese sequestration / V. E. Diaz-Ochoa, D. Lam, C. S. Lee [et al.] // Cell host & microbe. – 2016. – № 19(6). – P. 814-825.

158. Shenderov, B. A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception / B. A. Shenderov // Microbial ecology in Health and Disease. – 2013. – № 24(1). – P. 20399.

159. Shenderov, B. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception / B. Shenderov. – DOI 10.3402/mehd.v24 i0.20399 // Microb Ecol Health Dis. – 2013. – № 24.

160. Short chain fatty acids and colon motility in a mouse model of irritable bowel syndrome / I. F. Shaidullov, D. M. Sorokina, F. G. Sitdikov [et al.] // BMC gastroenterology. – 2021. – № 21(1). – P. 1-2.

161. Short-chain fatty acid topical treatment in distal ulcerative colitis / P. Vernia, A. Marcheggiano, R. Caprilli [et al.] // Alimentary pharmacology & therapeutics. – 1995. – № 9(3). – P. 309-313.

162. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism / J. He, P. Zhang, L. Shen [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21, № 17. – P. 6356.

163. Short-chain fatty acids enhance the lipid accumulation of 3T3-L1 cells by modulating the expression of enzymes of fatty acid metabolism / H. Yu, R. Li, H. Huang [et al.] // Lipids. – 2018. – № 53(1). – P. 77-84.

164. Should long-term prophylactic use of probiotics for infants and young children give cause for concern? / S. P. Yazdankhah, J. A. Narvhus, M. Eggesbo [et al.] // Microb Ecol Health Dis. – 2008. – № 20. – P. 171-176.

165. Siddiqui, M. T. The immunomodulatory functions of butyrate / M. T. Siddiqui, G. A. Cresci // Journal of inflammation research. – 2021. – № 14. – P. 6025.

166. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice–an evidence-based international guide / A. P. Hungin, C. Mulligan, B. Pot [et al.] // Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2013. – № 38(8). – P. 864-886.

167. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease / J. N. van der Veen, J. P. Kennelly, S. Wan [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes. – 2017. – № 1859(9). – P. 1558-1572.

168. The effects of short-chain fatty acids on the transcription and secretion of apolipoprotein A-I in human hepatocytes in vitro / J. Z. Tayyeb, H. E. Popeijus, R.

P. Mensink [et al.] // Journal of Cellular Biochemistry. – 2019. – № 120(10). – P. 17219-17227.
169. The microbiome and irritable bowel syndrome – A review on the pathophysiology, current research and future therapy / P. P. Chong, V. K. Chin, C. Y. Looi [et al.] // Frontiers in microbiology. – 2019. – № 10. – P. 424-646.
170. The role of short-chain fatty acids in immunity, inflammation and metabolism / Y. Yao, X. Cai, W. Fei [et al.] // Critical reviews in food science and nutrition. – 2022. – № 62(1). – P. 1-2.
171. Tissue dyslipidemia in salmonella-infected rats treated with amoxillin and pefloxacin / S. O. Rotimi, D. A. Ojo, O. A. Talabi [et al.] // Lipids in Health and Disease. – 2012. – № 11(1). – P. 1-11.
172. Treatment of diversion colitis with short-chain-fatty acid irrigation / J. M. Harig, K. H. Soergel, R. A. Komorowski, C. M. Wood // New England Journal of Medicine. – 1989. – № 320(1). – P. 23-28.
173. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease : Systematic Review / M. E. Kuenzig, S. G. Fung, L. Marderfeld [et al.] // Gastroenterology. – 2022. – № 162(4). – P. 1147-1159.
174. Ulcerative colitis as a polymicrobial infection characterized by sustained broken mucus barrier / S. J. Chen [et al.] // World journal of gastroenterology: WJG. – 2014. – T. 20, №. 28. – P. 9468-75.
175. Uthman, O. A. Global, regional, and national life expectancy, all-cause and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / O. A. Uthman // Lancet. – 2016. – № 388(10053). – P. 1459-1544.
176. Vecchio, A. L. Infections and chronic diarrhea in children / A. L. Vecchio, M. L. Conelli, A. Guarino // The Pediatric infectious disease journal. – 2021. – № 40(7). – P. 255-258.
177. Verdu, E. F. Chronic gastrointestinal consequences of acute infectious diarrhea : evolving concepts in epidemiology and pathogenesis / E. F. Verdu, M. S.

Riddle // Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. – 2012. – № 107(7). – P. 981-989.

178. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki : ethical principles for medical research involving human subjects // Jama. – 2013. – № 310(20). – P. 2191-2194.\Ulcerative colitis as a polymicrobial infection characterized by sustained broken mucus barrier / S. J. Chen [et al.] // World journal of gastroenterology: WJG. – 2014. – T. 20, №. 28. – P. 9468-75.

Список сокращений

16S рРНК	рибосомная рибонуклеиновая кислота с константой седиментации 16S
3T3-L1	клетки линии 3T3-L1
АИ	анаэробный индекс
АлАт	аланинаминотрансфераза
АсАт	аспартатаминотрансфераза
АТФ	аденозинтрифосфорная кислота
ГБУЗ РА «АРКИБ».	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Адыгейская республиканская клиническая инфекционная больница»
БК+И	бутират кальция 250 мг в сочетании с инулином 250 мг
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖК	жирные кислоты
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИФА	иммуноферментный анализ
КЦЖК	короткоцепочечные жирные кислоты
КЧР	Карачаево-Черкесская республика
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
ЛПС	липополисахариды
ЛФ	лизофосфолипиды
МГТУ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Майкопский государственный технологический университет"
НИИКП АГУ	лаборатория нутрициологии и экологии НИИ комплексных проблем Адыгейского государственного университета
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ОКИ	острые кишечные инфекции
ОКИБЭ	острые кишечные инфекции бактериальной этиологии
ОКИВЭ	острые кишечные инфекции вирусной этиологии
ОЛ	общие липиды
ОРВИ	острые респираторные вирусные инфекции
ОХ	общий холестерин
ПИСРК	постинфекционный синдром раздраженного кишечника
ПКТ	прокальцитонин
ПЦР	полимеразно-цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
СМ/ФХ	сфингомиелин/фосфатидилхолин
СРБ	С-реактивный белок
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРК	синдром раздраженного кишечника

ТГ	триглицериды
ТСХ	тонкослойная хроматография
УПЭБ	условно-патогенные энтеробактерии
ФАН	Фагоцитарная активность нейтрофилов
ФК	Фекальный кальпротектин
ФЛ	Фосфолипиды
ФХ	фосфатидилхолин
ФЭА	фосфатидилэтаноламин
ЦНИИЭ	ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора
Apo B	Аполипопротеин B
Apo A-I	Аполипопротеин A-I
AUC	(area under curve) - площадь под кривой
COVID-19	коронавирусная болезнь 2019 года
FABP	fatty acid-binding protein (белок, связывающий жирные кислоты)
FABP4	адипоцитарный белок, связывающий жирные кислоты 4
FAS	синтаза жирных кислот
FATP4	белок-переносчик жирных кислот 4
I-FABP	intestinal fatty acid-binding protein (кишечная фракция белка, связывающая жирные кислоты)
IАПТ	индекс апоптоза
LPL	липопротеиновая липаза
NF-kB	ядерный фактор клеток толстого кишечника
ROC	(receiver operation characteristic) - рабочая характеристика приемника
Th17	противовоспалительные Т-клетки
Treg	Иммунорегуляторные Т-лимоциты