

Нарушение гомеостаза желудочно-кишечного тракта при остром алкогольном психозе и его восстановление при коррекции пробиотическими препаратами

Соловьева Н.В., Лейхтер С.Н., Шидакова Н.А., Т.А.Бажукова, А.Г.Соловьев,
Сидоров П.И.

ГОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»,
г. Архангельск

Резюме.

Показано, что острый алкогольный психоз сопровождается не только отклонениями биохимического гомеостаза, заключающимися в изменении активности ферментов сыворотки крови (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гаммаглутамил-трансферазы, щелочной фосфатазы), но и изменениями микробиоценоза толстой кишки с достоверным снижением численности бифидо- и лактобактерий, увеличением частоты встречаемости гемолитических кишечных палочек, содержания и частоты обнаружения коагулазонегативного стафилококка, снижением количества и частоты обнаружения энтерококков. Обоснована взаимосвязь активности ферментов и представителей микробиоценоза толстой кишки у больных с острыми алкогольными психозами. Показано, что биокоррекция приводит к восстановлению микрофлоры толстой кишки, ферментативной активности печени.

Ключевые слова: печень, острый алкогольный психоз, микробиоценоз.

В России, как и в большинстве стран, 15-20% взрослого населения страдает острой и хронической патологией печени. Злоупотребление алкоголем относят к числу основных этиологических факторов хронических заболеваний органа, ведущих к развитию алкогольной болезни печени (АБП) [1,3,5]. Злоупотребление алкоголем нарушает подвижное равновесие симбиотных микроорганизмов нормальной микрофлоры кишечника [8,9]. Микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печень неразрывно взаимодействуют в процессах детоксикации [7]. С этих позиций обосновано рассмотрение патологического процесса при хроническом поражении печени с учетом характера и выраженности дисбиотических изменений кишечника. Разработка

способов ранней диагностики дисбиозов и эффективных методов их коррекции также является актуальной задачей [2].

Целью исследования явилось установление взаимосвязей между активностью ферментов сыворотки крови, как показателями функционального состояния печени, и микробиологическими нарушениями толстой кишки у больных с острым алкогольным психозом (ОАП) и оценка восстановления имеющихся нарушений с помощью коррекции препаратами пробиотического действия.

Материал и методы исследования.

Обследовано 92 мужчины, средний возраст $42,2 \pm 1,9$ г., европеоидной расы, постоянно проживающих на Европейском Севере России, из них 66 чел. (71,7%) - с синдромом зависимости от алкоголя (СЗА) в состоянии ОАП. Все больные находились на лечении в наркологическом отделении психиатрической больницы г. Архангельска. Обследование проводилось методом сплошной выборки в 1 сут. поступления в стационар и на 7 сут. - ко времени выхода из психотического состояния после проведения курса лечения. После обследования в 1 сут. больные были разделены на две группы в соответствии с лечебными мероприятиями: I гр. - 34 чел., проводилось лечение по стандартной схеме, принятой в наркологической практике; II гр. - 32 чел. - помимо основного курса лечения получали биокоррекцию водорослевыми препаратами, обогащенными бифидобактериями и лактобактериями (содержание культур в 1 табл. не менее 10^6 КОЕ/г *V.bifidum* («Альгибиф») и 10^8 КОЕ/г *L.acidophilus* («Альгилак»)) по 1 табл. 3 раза в день в течение 5 дней.

Контрольную группу (КГ) составили 26 практически здоровых мужчин, у которых были исключены употребление спиртных напитков в течение последних двух недель, а также заболевания ЖКТ в стадии обострения; обследование КГ осуществлялось однократно.

Ферментативную активность аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли кинетическим методом по рекомендации IFCC на

анализаторе «Cobas Mira-S» реактивами фирмы «Cormey» (Польша). Кишечную микрофлору изучали в соответствии с методическими рекомендациями МЗ РФ [4]. Количественное содержание основных представителей нормальной микрофлоры кишечника выражали в lg КОЕ/г. Частота обнаружения представителей нормальной микрофлоры толстой кишки определялась в процентах. Степень нарушения нормальной микрофлоры кишечника оценивали по ОСТ 91500.11.0004-2003 [6].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного пакета программ SPSS 13.0.

Результаты и их обсуждение.

Активность ферментов у наркологических больных на высоте ОАП была достоверно выше, чем у лиц из КГ: АСТ, в среднем, в 3 раза ($p < 0,001$), АЛТ - в 2 ($p < 0,001$), ГГТ - в 3 ($p < 0,001$), ЩФ - в 1,5 раза ($p < 0,001$) (табл.1).

Состояние дисбиоза кишечника имело место у 92,5 % больных ОАП против 50% обследованных из КГ. При этом выраженность дисбиоза характеризовалась преобладанием более тяжелых степеней: дисбактериоз второй - у 43,9% и третьей степеней - у 19,8% больных, в то время как в контрольной группе только у 11,5 % обследуемых наблюдался дисбиоз второй степени.

У всех пациентов по сравнению с КГ имел место количественный дефицит бифидобактерий ($p < 0,001$) и лактобактерий ($p < 0,001$). В 4,7 раза ($p < 0,01$) чаще по сравнению с КГ встречались кишечные палочки с гемолитическими свойствами, в 1,6 раза ($p < 0,01$) - лактозонегативные кишечные палочки. Отмечалось снижение количества ($p < 0,01$) и частоты обнаружения энтерококков, реже встречались грибы рода Кандида ($p < 0,001$). В то же время содержание коагулазонегативных стафилококков ($p < 0,05$) и частота их встречаемости были в 2 раза ($p < 0,001$) выше, чем в КГ; в 2,5 раза выше была и частота встречаемости золотистого стафилококка. У больных с ОАП высевались клостридии и протей, которые не обнаруживались в КГ (табл.2).

После завершения курса терапии на 6-7 сут. у наркологических больных наблюдалось уменьшение активности АСТ, ГГТ (Табл.1). При этом показатели АСТ во II гр. после коррекции пробиотическими препаратами были в 1,8 раза ниже ($p < 0,001$) по сравнению с 1 сут., в то время как в I гр. снижение активности АСТ было недостоверным. Изменения активности АЛТ имели разнонаправленный характер. Так, во II гр. показатель уменьшился в 1,4 раза, но оставался выше контрольных значений, а в I гр. уровень АЛТ практически не изменился и был значительно выше, чем в КГ ($p < 0,001$). Активность ГГТ снизилась во II гр. в 1,2 раза; в I группе - изменилась незначительно.

В обеих группах уменьшилось количество пациентов с дисбиозом третьей степени, но более выраженные изменения наблюдались у обследуемых II гр.: с третьей степенью дисбиоза - 12,5%, в I группе - 14,7 %, в то время как до начала лечения было выявлено, в целом, у 19,8 % больных. Отмечено достоверное уменьшение количества пациентов со второй степенью дисбиоза с 43,9% до 25,4 % ($p < 0,01$) и восстановление нормального состава микрофлоры с 7,5 % до лечения до 20,5% ($p < 0,01$) во II гр.

На фоне проводимой коррекции на 6-7 сут. у больных II гр. наблюдалось достоверное повышение содержания бифидо- ($p < 0,01$) и лактобактерий ($p < 0,05$) по сравнению с 1 сут., содержание лактобактерий также было выше по сравнению с I гр. ($p < 0,05$). Повысилось содержание энтерококков ($p < 0,05$) в II гр.; в то же время в I гр. количество указанных выше микроорганизмов оставалось без существенных изменений. Во II гр. имело место повышение содержания кишечной палочки ($p < 0,05$) по сравнению с I гр. (табл.2).

Отмечено снижение частоты обнаружения условно-патогенных микроорганизмов (УПМ). Имело место достоверное снижение гемолитических форм кишечной палочки во II гр. ($p < 0,01$) на 2 порядка по сравнению с 1 сут. и по сравнению с I гр. ($p < 0,001$), обратная зависимость отмечена в I гр. - увеличение ($p < 0,05$) на 2 порядка.

С помощью корреляционного анализа было установлено, что у наркологических больных на высоте ОАП имели место прямые средней силы

связи числа энтерококков с содержанием кишечной палочки ($r=0,34$, $p<0,05$), бифидо- ($r=0,43$, $p<0,05$) и лактобактерий ($r=0,34$, $p<0,05$), что указывает на напряжение в системе облигатной микрофлоры. При этом в КГ наблюдались только взаимосвязи численности лактобактерий с содержанием энтерококков ($r=0,52$; при $p<0,05$). Были отмечены слабые внутрисистемные связи между активностью ферментов. Так, активность АСТ обнаружила взаимосвязь с активностью АЛТ, ГГТ ($r=0,53$; $r=0,26$; при $p<0,05$, соответственно), ГГТ с АЛТ ($r=0,33$; при $p<0,05$). У здоровых лиц были выявлены прямые сильные внутрисистемные корреляционные связи активности АСТ с АЛТ и с ГГТ ($r=0,73$; $r=0,54$; при $p<0,05$, соответственно), АЛТ с ГГТ ($r=0,61$; при $p<0,05$). Ослабление внутрисистемных взаимосвязей между активностью ферментов указывает на напряжение в системе детоксикации печени. Но при этом у наркологических больных отсутствовали взаимосвязи микроорганизмов с ферментами, тогда как в контрольной группе активность АСТ обнаружила слабую обратную связь с количеством кишечной палочки и энтерококков ($r=-0,37$; $r=-0,42$, $p<0,05$, соответственно). Это может свидетельствовать о напряжении в системе детоксикации печени и микробиоценоза, и рассогласование их во взаимодействии по детоксикации. В реакцию организма на алкогольную интоксикацию вовлекаются обе системы детоксикации (печень и микроорганизмы), но разными путями: система микробного гомеостаза использует базовые физиологические механизмы, расширяя их, что указывает на ее относительную стабильность. Ферментные системы печени более лабильны. Имеющиеся данные могут свидетельствовать о недостаточности функций печени и микробиоценоза толстой кишки в условиях алкогольной интоксикации.

После проведения стандартной терапии значительно изменилась структура и значимость корреляционных связей между функциональной системой печени и микробиологической. Внутри системы микробного гомеостаза отмечается напряжение и изменение базового защитного физиологического механизма. Сохраняются прямые достоверные связи

энтерококков с бифидобактериями и лактобактериями ($r=0,36$; $r=0,45$; при $p<0,05$, соответственно), но полностью исчезают связи числа кишечной палочки с энтерококками. Отмечена более сильная, чем в 1 сут., связь активности АСТ с АЛТ ($r=0,76$; при $p<0,05$), ГГТ с АЛТ ($r=0,49$; при $p<0,05$). При этом наблюдается сопряжение между ферментной и микробиологической системами, что подтверждается наличием достоверной обратной связи между численностью кишечной палочки и активностью АСТ сыворотки крови ($r=-0,51$; при $p<0,05$).

Анализ корреляционных зависимостей между изучаемыми системами на фоне биокоррекции препаратами с пробиотической активностью выявил, что реакция организма в данном случае физиологически целесообразна. Отсутствие взаимосвязей между микроорганизмами свидетельствует о повышении их ферментативной активности, что позволяет нормализовать уровни данных микроорганизмов. Однако непродолжительная биокоррекция не позволяет полностью восстановить связи между числом энтерококков с лактобактериями, бифидобактериями и кишечной палочкой. Отсутствие корреляционной связи между количеством лактобактерий и бифидобактерий подтверждает значимость биокоррекции и способствует более быстрому восстановлению функции кишечника. Внутрисистемные связи между ферментами стали сильнее и почти не отличались от КГ. Так, имела место прямая сильная взаимосвязь активности АСТ с АЛТ ($r=0,76$; при $p<0,05$), АЛТ и ЩФ ($r=0,55$; при $p<0,05$). Происходит логически оправданное с точки зрения алкогольдегидрогеназной активности сопряжение функций ГГТ и уровня кишечной палочки ($r=0,56$; при $p<0,05$), АСТ и кишечной палочки ($r=0,51$; при $p<0,05$), лактобактерий и ЩФ ($r=0,40$; при $p<0,05$). При этом в КГ имели место также обратные взаимосвязи числа кишечной палочки с активностью АСТ ($r=-0,37$; $p<0,05$) и числа энтерококков с активностью АСТ ($r=-0,42$, $p<0,05$).

Заключение. На высоте психотического состояния происходит напряжение и рассогласование систем детоксикации печени и микробиоценоза толстой кишки, что подтверждается наличием большего количества

внутрисистемных связей между микроорганизмами и ферментами, но отсутствием межсистемных связей микроорганизмов с активностью ферментов.

Стандартная детоксикационная терапия меняет структуру функционирования ферментативного и микробного гомеостаза, что подтверждается наличием взаимосвязей между микроорганизмами и активностью АСТ сыворотки крови.

Биокоррекция пробиотическими препаратами восстанавливает собственные защитные механизмы организма, что приводит к восстановлению ключевых микроорганизмов толстой кишки и нормализации активности ферментов и показателей метаболизма сыворотки крови.

Литература:

- 1.Абдурахманов Д.Т. Алкогольная болезнь печени / Д.Т. Абдурахманов // Российский Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии.- 2007.- №6. - С. 4-10.
- 2.Бухарин О.В. Современные аспекты микробной экологии человека / О.В Бухарин, А.В Вальтищев, С.В.Черкасов // Вестник Уральской медицинской академии наук. - 2005. - №1. - С. 37-40.
- 3.Ивашкин В.Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов, М.В. Маянская // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2005. - №5. - С. 8-13.
- 4.Лобзин Ю.В. Дисбактериоз кишечника: Руководство для врачей / Ю.В. Лобзин, В.Г. Макарова, Е.Р. Корвякова, С.М. Захарченко. - СПб: ФОЛИАНТ, 2006. – 256 с.
- 5.Мехтитев С.Н. Острый алкогольной гепатит: прогноз и подходы к терапии / С.Н. Мехтитев, В.Б, Гриневич Ю.А, Кравчук и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. - 2008. - №6. - С.43-50.
- 6.Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №231 от 09.06.2003 // Проблемы стандартизации. - 2003. - № 9. - С. 18-91.

7. Радченко В.Г. Дисбиоз кишечника и хронические заболевания печени / В.Г. Радченко, П.В. Селиверстов, Л.А. Тетерина // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. - 2010. - №2. - С. 61-65.
8. Успенский Ю.П. Влияние употребления алкоголя на состояние кишечного микробиоценоза у пациентов с хроническим / Ю.П. Успенский, М.А. Шевяков, Н.В. Барышникова // «Человек, алкоголь, курение и пищевые аддикции» (соматические и наркологические проблемы): Сб. материалов 2-го междисциплинар. Росс. конгр. - СПб., 2008. - С.186.
9. Чухрова М.Г. Микробиоценоз кишечника и его роль при алкоголизме / М.Г. Чухрова, Н.Г. Перминова, И.В. Тимофеев // Человек и алкоголь: Сб. материалов I междисциплинар. научн. конгр. - СПб., 2007. - С. 121.