

## МИКРОБИОЦЕНОЗ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ДЕРМАТОМИКОЗОМ СТОП НА ФОНЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Хисматуллина З.Р.<sup>1</sup>, Власова Н.А.<sup>1</sup>, Рустамханова Г.Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: rustamkhanova1986@mail.ru*

Как известно, общие процессы, приводящие к развитию дерматомикоза стоп (ДС), связаны с нарушением естественной резистентности, дисбалансом в иммунологическом и метаболическом статусе организма. Печень и микробиоценоз кишечника в этом смысле играют ключевую этиопатогенетическую роль и неразрывно связаны друг с другом в процессах обмена веществ, детоксикации, поддержании гомеостаза макроорганизма. При нарушении работы данных органов повышается риск заражения микотической инфекцией. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является болезнью цивилизации и относится к числу наиболее распространенных нозологических форм в общей популяции с постоянным ежегодным ростом. Таким образом, исследование нарушений микробиоценоза кишечника у больных ДС с НАЖБП представляется актуальной задачей микологии. Цель исследования состояла в исследовании метаболитов кишечной микрофлоры (короткоцепочечных жирных кислот (КЖК)) в кале и в сыворотке крови у больных ДС с сопутствующей НАЖБП в зависимости от продолжительности заболевания. проведены исследования у больных ДС с НАЖБП с целью изучения частоты и характера нарушений микрофлоры кишечника в зависимости от продолжительности заболевания. У большинства больных ДС с НАЖБП обнаружено нарушение кишечного микробиоценоза в виде дисбиотических изменений микрофлоры I, II, III степени тяжести и отклонений в составе кишечных метаболитов в сыворотке крови и кале. Выявлена корреляционная связь между указанными изменениями и длительностью заболевания. У больных ДС с сопутствующей НАЖБП имеются различные нарушения метаболитов кишечной микрофлоры как в кале, так и в сыворотке крови. Данные изменения усугубляются с ростом продолжительности как основного, так и сопутствующего заболеваний.

Ключевые слова: дерматомикоз стоп, НАЖБП, микробиоценоз, метаболиты кишечной микрофлоры, КЖК, продолжительность заболевания.

## INTESTINAL MICROBIOCENOSIS IN PATIENTS WITH FOOT DERMATOMYCOSIS ON THE BACKGROUND OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Khismatullina Z.R.<sup>1</sup>, Vlasova N.A.<sup>1</sup>, Rustamkhanova G.R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: rustamkhanova1986@mail.ru*

As you know, the general processes leading to the development of dermatomycosis of the feet (DF) are associated with a violation of natural resistance, an imbalance in the immunological and metabolic status of the body. In this sense, the liver and intestinal microbiocenosis play a key etiopathogenetic role and are inextricably linked with each other in the processes of metabolism, detoxification, and maintenance of homeostasis of the macroorganism. If these organs malfunction, the risk of contracting a mycotic infection increases. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a disease of civilization and is one of the most common nosological forms in the general population with a constant annual growth. Thus, the study of intestinal microbiocenosis disorders in patients with DF with NAFLD is an urgent task of mycology. The aim of the study was to study intestinal microflora metabolites (short-chain fatty acids (SCFAs)) in feces and blood serum in patients with DF with concomitant NAFLD, depending on the duration of the disease. Studies were carried out in patients with DF with NAFLD in order to study the frequency and nature of intestinal microflora disorders depending on the duration of the disease. In most patients with DF with NAFLD, a violation of intestinal microbiocenosis was found in the form of dysbiotic changes in microflora of I, II, III degrees of severity and abnormalities in the composition of intestinal metabolites in blood serum and feces. A correlation was found between these changes and the duration of the disease. Patients with DF with concomitant NAFLD have various disorders of intestinal microflora metabolites both in feces and in blood serum. These changes are aggravated with an increase in the duration of both the underlying and concomitant diseases.

Keywords: foot dermatomycosis, NAFLD, microbiocenosis, intestinal microflora metabolites, fatty acids, duration of disease.

ДС составляют значительную часть среди грибковых заболеваний человека [1].

Одним из эндогенных факторов, предрасполагающих к развитию микотической инфекции,

является нарушение обмена веществ, в частности встречающееся при заболеваниях печени [2, 3]. НАЖБП относится к числу наиболее распространенных нозологических форм в общей популяции [4]. Микробиоценоз кишечника и печень неразрывно взаимодействуют в процессах детоксикации организма [5, 6]. Нарушение баланса между ними приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом, что обуславливает изменение метаболического гомеостаза, снижение общего и местного иммунитета, повышая риск заражения микотической инфекцией и ее резистентность к лечению. Таким образом, исследование микробиоценоза кишечника у больных ДС с НАЖБП является актуальной задачей микологии.

Цель исследования: исследование метаболитов кишечной микрофлоры в кале и в сыворотке крови у больных ДС с сопутствующей НАЖБП с учетом продолжительности данных заболеваний.

**Материалы и методы исследования.** В исследование вошли 67 больных ДС (основная группа) с сопутствующей НАЖБП, из которых процентное соотношение мужчин и женщин в группах составило 47,8% (32 человека) и 52,2% (35 человек) соответственно, средний возраст –  $53,5 \pm 6,9$  года ( $p < 0,05$ ).

Критерии включения в основную группу: ДС с поражением ногтевых пластинок (подтвержденным лабораторно: микроскопически и культурально); установленная современными методами диагностики НАЖБП; наличие информированного согласия.

Среднее значение КИОГОС (клинический индекс оценки тяжести онихомикозов Сергеева) составило  $15,7 \pm 6,1$ .

Больные основной группы с учетом продолжительности ДС и НАЖБП были разделены на соответствующие группы: 1-я группа (19 человек, средний возраст  $53,7 \pm 5,8$  года) – до 5 лет, 2-я группа (27 человек, средний возраст  $55,1 \pm 6,5$  года) – от 5 до 10 лет, 3-я группа (21 человек, средний возраст  $51,2 \pm 7,3$  года) – свыше 10 лет.

Группу сравнения составили больные ДС без НАЖБП ( $n=35$ , средний возраст  $55,2 \pm 5,3$  года), сопоставимые по основным клинико-демографическим параметрам. Больные с учетом продолжительности ДС были разделены на соответствующие группы: 1-я группа (13 человек, средний возраст  $49,4 \pm 6,3$  года) – до 5 лет, 2-я группа (10 человек, средний возраст  $53,8 \pm 4,8$  года) – от 5 до 10 лет, 3-я группа (12 человек, средний возраст  $58,3 \pm 5,7$  года) – свыше 10 лет.

Группу контроля составили здоровые лица (15 человек, средний возраст  $51,8 \pm 6,1$  года).

Для оценки микробиоценоза кишечника были проведены бактериологическое исследование содержимого толстой кишки; газожидкостная хроматография (ГЖХ) с определением КЖК в кале и в сыворотке крови.

Нами определен ряд показателей КЖК: суммарная концентрация (абсолютное содержание) КЖК – уксусной, пропионовой, масляной, валериановой, капроновой; абсолютное и относительное содержание отдельных КЖК (уксусной (С2), пропионовой (С3), масляной (С4)); анаэробный индекс (АИ); суммарное содержание отдельных изокислот (изоС4, изоС5, изоС6); отношение изовалериановой кислоты к валериановой кислоте.

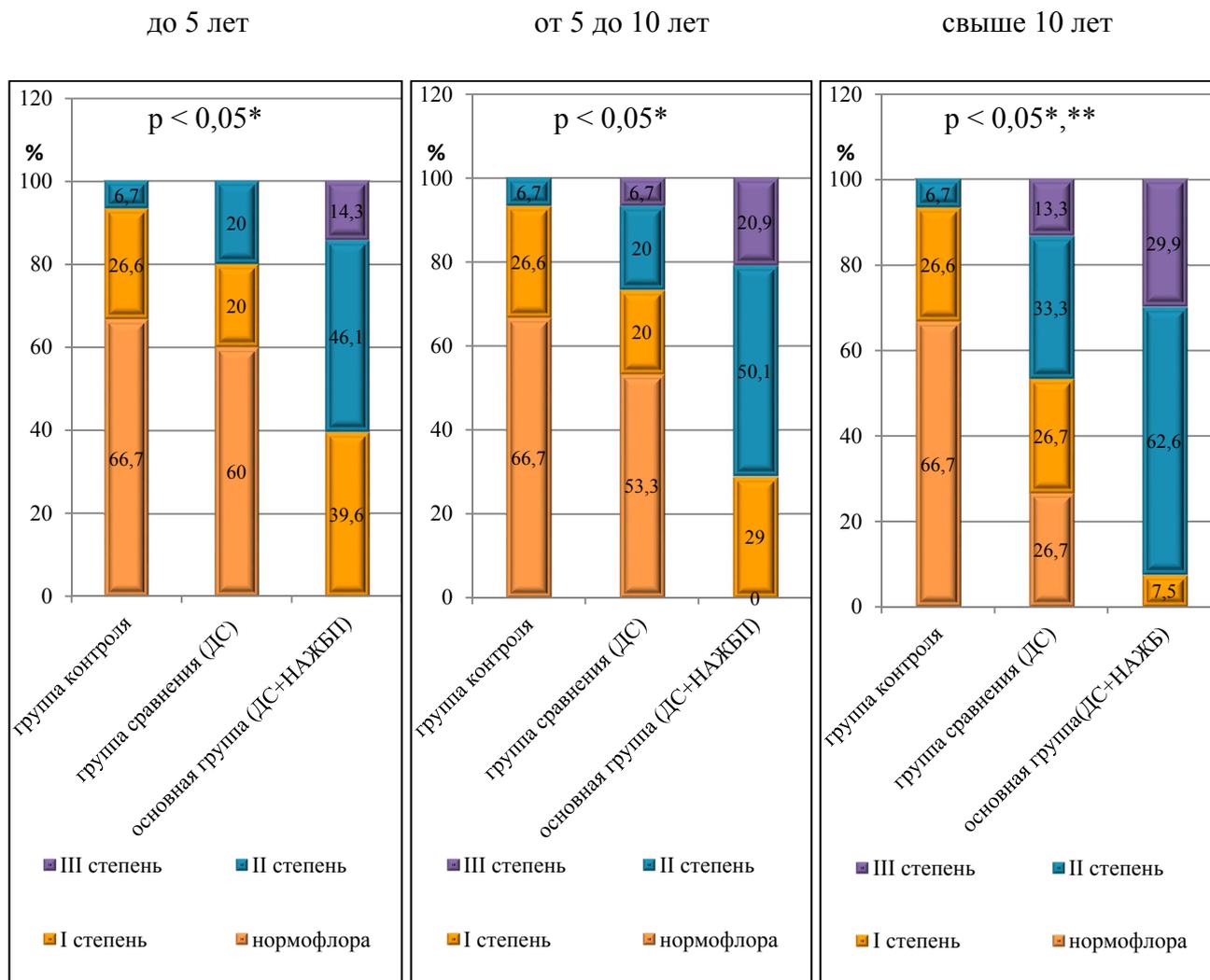
Изменение концентрации КЖК характеризует нарушение качественного и количественного состава, а также метаболической активности микробиоценоза кишечника, тем самым подтверждая наличие патологии органов пищеварения, требующей медикаментозного вмешательства.

Математико-статистическую обработку результатов выполняли с использованием модулей программного пакета «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc). Различия данных считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** У обследуемых больных основной группы (ДС с НАЖБП) были выявлены следующие сопутствующие заболевания: метаболический синдром – 46 человек (68,7%), желчнокаменная болезнь – 26 человек (38,8%), хронический панкреатит – 59 человек (88,1%), сахарный диабет – 21 человек (31,3%). Вышеперечисленные заболевания клинически реализовывались синдромами билиарной и кишечной диспепсии, протекающими в виде боли и дискомфорта в правом подреберье, эпигастральной области (у 18 (26,9%) человек); изжоги и непереносимости жирной пищи у 39 (58,2%) человек; горечи во рту и отрыжки у 21 (31,3%) человека; запора у 38 (56,7%) человек; метеоризма у 46 (68,7%); чередования запора и поноса у 13 (19,4%) человек.

У всех больных НАЖБП на стадии стеатоза ДС сопутствовали изменения микрофлоры кишечника в виде дисбиоза I (25,4% против 22,2% в группе сравнения), II (52,9% против 24,4% в группе сравнения), III (21,7% против 10% в группе сравнения) степени тяжести за счет снижения облигатного (бифидо-, лактобактерий, кишечной палочки, энтерококков и др.) и повышения условно-патогенного кишечного пула (повышение уровней клостридий, кишечной палочки гемолитической, золотистого стафилококка, дрожжеподобных грибов и др.). У больных ДС с НАЖБП была определена степень выраженности дисбиотических изменений кишечника в зависимости от продолжительности заболевания в каждой конкретной группе. Дисбиотические нарушения статистически достоверно наиболее выражены были в 3-й группе больных с продолжительностью

заболевания свыше 10 лет, как в основной группе, так и в группе сравнения, относительно группы контроля ( $p < 0,05$ ). В основной группе изменения более выражены, чем в группе сравнения, за счет наличия у больных сопутствующей НАЖБП (рис. 1).



Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении основной группы с группой контроля; \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении между группой сравнения и группой контроля.

*Рис. 1. Дисбиоз (бактериологическое исследование кала) в зависимости от продолжительности заболеваний, %*

Для более глубокого анализа дисбиотических нарушений была проведена газожидкостная хроматография (ГЖХ) с определением КЖК, естественных метаболитов микрофлоры кишечника в кале и в сыворотке крови у больных ДС с НАЖБП.

Таблица 1

Абсолютное и относительное содержание КЖК в кале у больных основной группы и в норме

Группа		Суммарная концентрация C2–C6 кислот	C2	C3	C4	АИ	iC5/C5	p (изоCn)
Норма	Абс.	9,31±2,15	5,28±1,19	1,27±0,92	1,25±0,65	–	–	0,612±0,09
	Отн.	1	0,629±0,005	0,186±0,005	0,171±0,004	–0,569 ±0,013	1,396±0,128	0,057±0,003
1-я группа	Абс.	6,95±3,54	2,92±0,986	1,14±0,274	1,02±0,321	–	–	0,498±0,021
	Отн.	1	0,601±0,018*	0,198±0,008*	0,182±0,008*	–0,611 ±0,019*	2,014±0,897	0,065±0,012*
2-я группа	Абс.	4,98±2,96*	1,95±0,87	0,87±0,245	0,96±0,21	–	–	0,514±0,025
	Отн.	1	0,568±0,002*	0,214±0,012*	0,199±0,010*	–0,732 ±0,021 *	2,841±1,117*	0,081±0,013*
3-я группа	Абс.	2,75±1,92*,* *	0,973±0,642	0,561±0,198	0,548±0,187	–	–	0,394±0,021
	Отн.	1	0,499±0,002*,**	0,243±0,018*,**	0,235±0,012*,**	–0,972±0,026 *,**	4,981±2,012*,**	0,097±0,011*,**

Примечание: M±m для p<0,05, \* – p<0,05 при сравнении с группой нормы; \*\* – p<0,05 при сравнении между группами.

В процессе изучения абсолютного содержания КЖК в кале у больных ДС с НАЖБП в исследуемых группах нами были выявлены отличные от нормы отклонения концентраций кислот. Абсолютные концентрации КЖК ( $\Sigma(C2-C6)$ ) могут быть продемонстрированы следующим рядом:  $\Sigma(C2-C6)$  Норма >  $\Sigma(C2-C6)$  1-я группа >  $\Sigma(C2-C6)$  2-я группа >  $\Sigma(C2-C6)$  3-я группа ( $9,31 \pm 2,15 > 6,95 \pm 3,54 > 4,98 \pm 2,96 > 2,75 \pm 1,92$  мг/г). Суммарная концентрация КЖК во всех группах значительно снижена по сравнению с нормой за счет уменьшения абсолютного содержания в основном уксусной, пропионовой и масляной кислот (C2, C3, C4), так как данные кислоты играют большую роль в формировании общего пула КЖК. Для этого было рассчитано относительное содержание данных кислот с числом углеродных атомов C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub>, представленное в таблице 1.

Как видно из представленных данных, у больных ДС с НАЖБП выявлены снижение показателей относительного содержания уксусной кислоты, повышение долей пропионовой и масляной кислот (табл. 1). Полученные показатели кислот указывают на увеличение численности анаэробного звена микрофлоры, представленного в основном популяциями микроорганизмов родов *Bacteroides*, пропионибактерий (продуцирующих пропионовую кислоту) и *Clostridium*, эубактерий, фузобактерий, копрококков (основных продуцентов масляной кислоты), причем их факультативных и остаточных штаммов. К этому же выводу приводит анализ модификации окислительно-восстановительного потенциала, параметры которого смещаются в область резко отрицательных значений, причем у больных 3-й группы (максимальная длительность) данное смещение более выражено. При данных значениях АИ происходит угнетение жизнедеятельности облигатных анаэробов (в частности, бифидо- и лактобактерий).

Таким образом, при исследовании абсолютного содержания КЖК в кале у больных ДС с НАЖБП выявлено снижение концентраций как отдельных КЖК, так и их суммарного количества, что указывает на уменьшении функциональной активности и численности облигатной микрофлоры кишечника. Выраженность изменений усугубляется с продолжительностью заболеваний в основной группе относительно группы контроля ( $p < 0,05$ ).

В соответствии с полученными данными были рассчитаны коэффициенты корреляции между степенью выраженности изменений микробиоценоза кишечника, установленных по результатам бактериологического исследования кала, и изменениями суммарного относительного содержания изокилот (изоC<sub>n</sub>) и отдельно изовалериановой кислоты (изоC<sub>5</sub>) (увеличение связано с активизацией гемолитических штаммов аэробов – *E. coli*, стрептококков и иных и анаэробных микроорганизмов, в частности гемолитических

штаммов кластридий). Установлена прямая зависимость изменений данных параметров. Коэффициенты корреляции составили  $r_1=0,86$  и  $r_2=0,87$  соответственно (рис. 2).

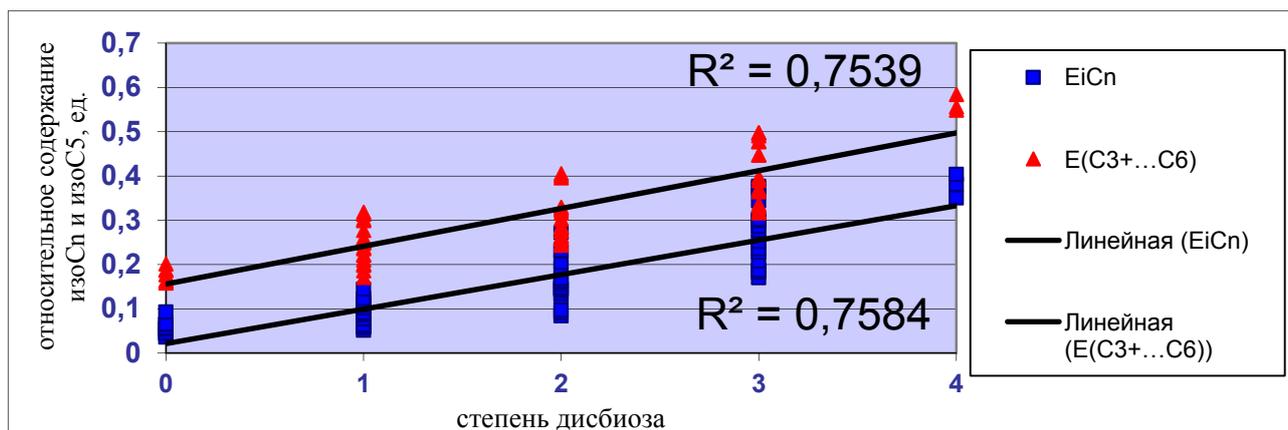


Рис. 2. Изучение корреляции относительного содержания изоСп и изоС5 в кале и степени выраженности дисбактериоза (по результатам микробиологического исследования кала)

Абсолютные концентрации КЖК ( $\Sigma(C2-C6)$ ) в сыворотке крови могут быть продемонстрированы следующим рядом:  $\Sigma(C2-C6)$  3-я группа >  $\Sigma(C2-C6)$  2-я группа >  $\Sigma(C2-C6)$  1-я группа >  $\Sigma(C2-C6)$  Норма ( $0,308 \pm 0,013 > 0,244 \pm 0,016 > 0,196 \pm 0,012 > 0,187 \pm 0,012$  мг/мл). Повышение абсолютной концентрации КЖК (C2–C6) отмечается за счет увеличения абсолютной концентрации уксусной кислоты (C2), наиболее выраженного в 3-й группе. Полученные цифры в результате изучения относительного содержания кислот (C2–C4) в сыворотке крови у больных исследуемых групп представлены в таблице 2. Как видно из представленных данных, у больных ДС с НАЖБП отмечается повышение относительного содержания уксусной кислоты при снижении долей пропионовой и масляной кислот (табл. 2).

При увеличении продолжительности как основного, так и сопутствующего заболеваний происходит усугубление модификации параметров КЖК и в сыворотке крови и в кале, что коррелирует с клиническими проявлениями основного заболевания (рецидивы дерматомикоза стоп были в 2,3 и 1,9 раза чаще у больных 3-й группы по сравнению с больными 1-й и 2-й групп; большая интенсивность площади распространения патологического процесса у больных 3-й группы (площадь поражения в 3-й группе составляла 81–100%).

Таблица 2

Абсолютное и относительное содержание КЖК в сыворотке крови у больных основной группы и в норме

Группа	Абс./ отн.	Суммарная концентрация С2–С6 кислот	С2	С3	С4	р (изоСп)	ИзоС5
Норма	Абс.	0,187±0,012	0,159±0,009	0,019±0,005	0,004±0,001	0,007±0,002	0,005±0,001
	Отн.	1	0,901±0,005	0,068±0,004	0,021±0,003	0,038±0,006	0,017±0,002
1-я группа	Абс.	0,196±0,012	0,168±0,012	0,011±0,004	0,006±0,002	0,005±0,002	0,002±0,001
	Отн.	1	0,903±0,005	0,062±0,007	0,021±0,004	0,034±0,008	0,014±0,003
2-я группа	Абс.	0,244±0,016*	0,221±0,011*	0,009±0,004	0,005±0,003	0,007±0,002	0,005±0,002
	Отн.	1	0,919±0,006*,**	0,058±0,003*,**	0,019±0,003*,**	0,031±0,004	0,012±0,002
3-я группа	Абс.	0,308±0,013*	0,318±0,012*	0,008±0,005	0,004±0,001	0,011±0,002	0,006±0,002
	Отн.	1	0,928±0,006*,**	0,041±0,002*,**	0,014±0,002*,**	0,028±0,004	0,016±0,002

Примечание: М±m, p<0,05, \* – p<0,05 при сравнении показателей с нормой; \*\* – p<0,05 при сравнении между группами.

**Заключение.** У больных ДС с НАЖБП выявлены нарушения микробиоценоза кишечника. Данные нарушения являются следствием наличия у больных ДС сопутствующей НАЖБП, которая в свою очередь может активно поддерживать патологический грибковый процесс. Установленные нарушения метаболической активности КЖК в кале у больных ДС с НАЖБП указывают на уменьшение облигатной микрофлоры кишечника и увеличение и активацию условно-патогенных штаммов, возрастающих прямо пропорционально длительности как основного, так и сопутствующего заболеваний. Данные нарушения микробиоценоза кишечника ведут к снижению общего и местного иммунитета, повышая риск заражения микотической инфекцией, низкой эффективности противогрибковой терапии, частым рецидивам дерматомикозов стоп и торпидному течению.

Также установлено, что у больных ДС с НАЖБП происходит нарастание абсолютной концентрации КЖК (С2–С6) в сыворотке крови по сравнению с практически здоровыми лицами, что можно связать с функциональной несостоятельностью гепатоцита адекватно метаболизировать вышеуказанные КЖК, тем самым повышая токсическую нагрузку на печень. Поэтому нарушения кишечного микробиоценоза, ассоциированного с НАЖБП, диктуют необходимость использования энтеро- и гепатопротективных препаратов в комплексном лечении больных ДС, особенно при его длительном течении.

### Список литературы

1. Салимов Б.М., Садиев С.Х., Касымов О.И., Муниева С.Х. Лечение больных онихомикозами орунгалом // Научно-практический журнал ТИППМК. 2011. № 3. С. 96-97.
2. Hirt P.A., Castillo D.E., Yosipovitch G., Keri J.E. Skin changes in the obese patient. *J Am Acad Dermatol.* 2019. V. 81 (5). P. 1037-1057. DOI:10.1016/j.jaad.2018.12.070.
3. Daeschlein G., Rauch L., Haase H., et al. Einfluss von Ernährung, autoimmunen Volkskrankheiten und Rauchen auf die Erkrankungshäufigkeit von Fußmykosen [Influence of nutrition, common autoimmune diseases and smoking on the incidence of foot mycoses]. *Hautarzt.* 2019. V. 70 (8). P. 581-593. DOI: 10.1007/s00105-019-4441-5.
4. Буеверов А.О. Клинико-патогенетические параллели неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019. Т. 29. № 1. С. 17-23.
5. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции // *Consilium medicum.* 2008. Т. 10. № 8. С. 86-92.

6. Кучмин А.Н., Резван В.В., Евсюков К.Б., Фомин А.А., Каршиева А.В., Бутиков В.П. Состояние микробиоценоза кишечника у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и способы его коррекции // Военно-медицинский журнал. 2010. Т. 331. № 6. С. 20-26.