

*Е. Г. Малаева, И. О. Стома, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина,
А. А. Ковалев, А. С. Шафорост, А. А. Зятьков*

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Введение

Изменение насыщенности микробиоты кишечника некоторыми таксонами, например, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bifidobacteriales*, *Escherichia* является одним из факторов, способствующих повышению уровня билирубина и развитию желтухи, так как кишечная микробиота играет важную роль в регуляции метаболизма билирубина посредством энтерогепатической циркуляции. В процессе метаболизма билирубина часть конъюгированного билирубина, поступающего в кишечник, может быть восстановлена до стеркобилиногена и затем выводиться с калом под действием кишечной микробиоты. Другая часть может быть гидролизована кишечной β -глюкуронидазой до неконъюгированного билирубина, который может реабсорбироваться через стенку кишечника через воротную вену и выводиться в кишечник вместе с желчными кислотами после метаболизма в печени, что формирует энтерогепатическую циркуляцию. Однако недостаточное количество кишечной микробиоты, трансформирующей конъюгированный билирубин в кишечнике, может привести к увеличению энтерогепатической циркуляции билирубина, что усугубляет желтуху [1].

В исследованиях были выявлены специфические для цирроза профили микробиоты, в которых преобладают *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Enterococcaceae* и *Streptococcaceae* с относительным снижением *Bacteroidetes*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Veillonellaceae* и *Lachnospiraceae* независимо от этиологии цирроза [2–4]. В дополнение к увеличению числа патогенных таксонов при циррозе печени наблюдается уменьшение числа полезных бактерий, таких как *Akkermansia*. Генная насыщенность интестинальной микробиоты, микробная плотность и видовое разнообразие снижаются у пациентов с декомпенсированным циррозом по сравнению с компенсированным [2, 5]. Значительное снижение количества фекальных *Clostridiales XIV*, *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae* при увеличении патогенных таксонов, таких как *Enterococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcaceae*, было выявлено у пациентов с декомпенсацией заболевания. С помощью высокотехнологичных методов диагностики было установлено, что профиль ин-

тестинальной микробиоты имеет особенности в зависимости от тяжести и компенсации заболевания – у пациентов с декомпенсацией преобладают таксоны *Veillonella dispar*, *Veillonella sp.*, *Veillonella atypica* и др. [2].

Цель

Определить корреляцию композиционного состава микробиоты кишечника и уровня билирубина у пациентов с циррозом печени.

Материал и методы исследования

В исследование включено 79 госпитализированных пациентов с циррозом печени, из них 42 – мужчины, 37 – женщины, средний возраст 53,9 лет, класс тяжести А – 17, В – 15, С – 47 человек. Пациентам проведено стандартное исследование, а также сбор и низкотемпературное замораживание образцов кала. Протокол исследования одобрен этическим комитетом. Исследование зарегистрировано в Clinicaltrials.gov (NCT05335213).

Высокопроизводительное секвенирование проводилось с помощью генетического анализатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе переменных регионов гена 16s рРНК. Статистическая обработка данных проводилась в среде программирования R (версия 4.2.1) с применением библиотеки tidyverse (version 1.3.1) и пакетов phyloseq (version 1.41.0), rstatix (version 0.7.0), microbiome (version 1.19.0), HMP (version 2.0.1), DESeq2 (version 1.37.4), ANCOMBC (version 1.99.1), datawizard (version 0.4.1), vegan (version 2.6-2).

В качестве оценки силы связи между двумя количественными признаками выбран коэффициент корреляции Спирмена. Значимость отличия коэффициента корреляции от нуля оценивалась с помощью статистики S (statistic) и p(po)-Спирмена (cor, pSpearman) принимает значение в интервале от –1 до +1. Знак показывает направление связи (отрицательная или положительная). Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

На уровне филотипа установлена положительная связь между уровнем билирубина сыворотки крови и насыщенностью микробиоты кишечника таксоном *Proteobacteria* (cor=0,23, p=0,0449), в то время как не определено значимой корреляции между билирубином и другими доминирующими таксонами микробиоты кишечника, такими как *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* (рисунок 1).

Среди минорных таксонов микробиоты кишечника, которые имеют взаимосвязь с уровнем билирубина, следует отметить *Aquificae*, *Candidatus Cloacimonetes*, *Synergistetes*, *Thermodesulfobacteria*, *Thermotogae* (p<0,05).

Наши данные о наличии положительной взаимосвязи между насыщенностью микробиоты кишечника *Proteobacteria* и уровнем билирубина подтверждают опубликованные результаты исследований об увеличении бактерий этого таксона при декомпенсации цирроза печени [2, 5].

В таблице 1 представлены таксоны на уровне рода, насыщенность кала которыми зависит от уровня билирубина ($p < 0,05$).

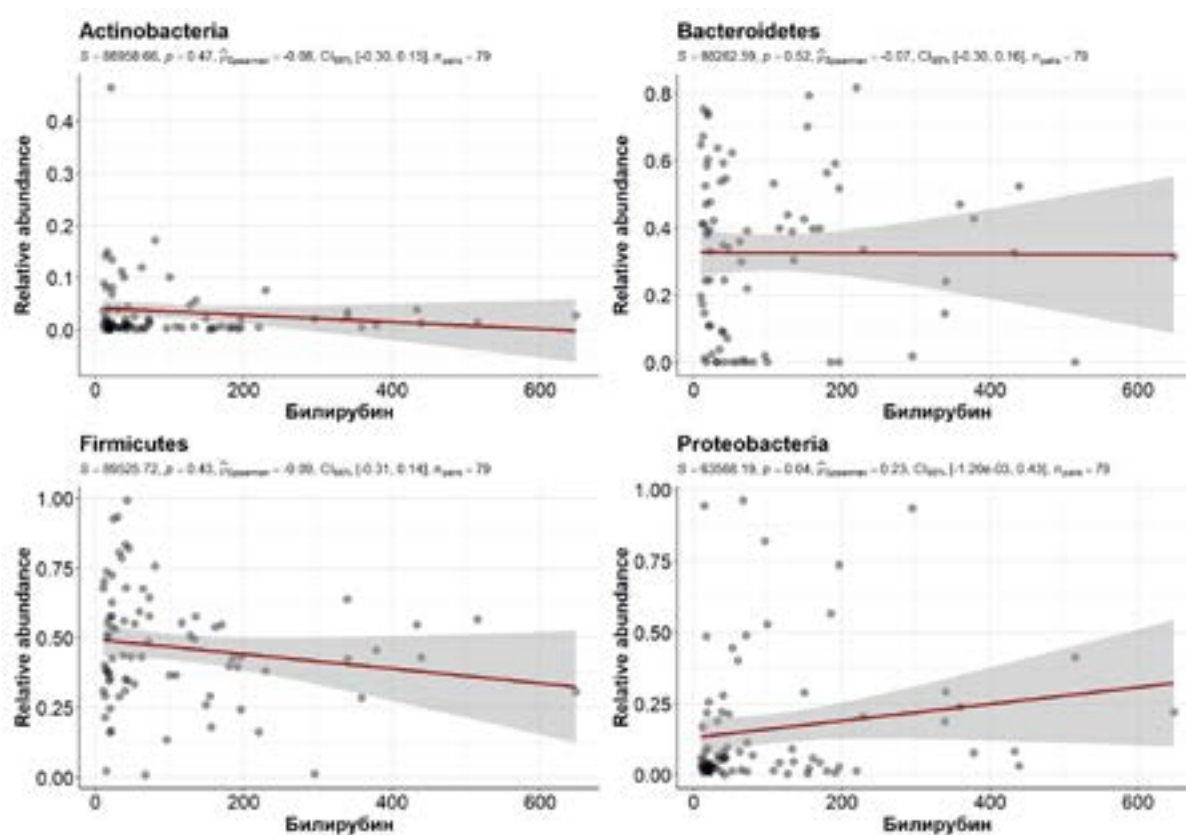


Рисунок 1 – Корреляция между доминирующими фило типами микробиоты кишечника и уровнем сывороточного билирубина при циррозе печени

Таблица 1 – Таксоны микробиоты кишечника, взаимосвязанные с уровнем сывороточного билирубина при циррозе печени

Род	cor	statistic	p
<i>Escherichia</i>	0,270	59879,83	0,0156
<i>Anaerobutyricum</i>	-0,260	103689,10	0,0197
<i>Anaerostipes</i>	-0,330	109327,04	0,0029
<i>Anaerotignum</i>	-0,240	102100,16	0,0312
<i>Blautia</i>	-0,270	104473,93	0,0155
<i>Coprococcus</i>	-0,260	103426,60	0,0213
<i>Lachnoclostridium</i>	-0,330	108933,31	0,0034
<i>Parabacteroides</i>	-0,250	102793,45	0,0256
<i>Roseburia</i>	-0,240	101942,67	0,0326
<i>Ruminococcus</i>	-0,230	101038,95	0,0416

В микробиоте кишечника при декомпенсации цирроза печени и увеличении уровня сывороточного билирубина происходит увеличение насыщенности бактериями рода *Escherichia*, которые могут участвовать в процессах бактериальной транслокации и развитии вторичных инфекций, и уменьшение насыщенности потенциально полезными таксонами, такими как *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*, которые участвуют в синтезе короткоцепочечных жирных кислот, укреплении кишечного барьера, поддержании местного иммунитета слизистой оболочки кишечника и других защитных функциях.

Выводы

Установлена как положительная, так и отрицательная взаимосвязь между уровнем билирубина сыворотки крови и некоторыми таксонами микробиоты кишечника, как доминирующими, так и минорными. Не вызывает сомнения билатеральное взаимодействие и наличие оси взаимосвязи «микробиота кишечника – печень», при котором происходит влияние кишечной микробиоты на компенсацию функций печени, а также уровня билирубина на насыщенность кишечника некоторыми его представителями.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. The relationship between gut microbiota and neonatal pathologic jaundice: A pilot case-control study / J. J. You [et al.] // Front. Microbiol. – 2023. – Vol. 16, № 14. – P. 1122172.
2. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation / J. Trebicka [et al.] // J. Hepatol. – 2021. – № 75. – P. 67–81.
3. Малаева, Е. Г. Микробиота и долгосрочный прогноз при циррозе печени / Е. Г. Малаева, И. О. Стома // Архивъ внутренней медицины. – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 213–220.
4. A universal gut-microbiome-derived signature predicts cirrhosis / T. G. Oh [et al.] // Cell Metab. – 2020. – Vol. 32, № 5. – P. 901.
5. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications / J. S. Bajaj [et al.] // J. Hepatol. – 2014. – № 60. – P. 940–947.