

Л.А. Мхитарян, Г.Р. Зарипова, Д.Г. Алексеев, А.В. Миннибаева, С.Р. Хабибуллина
**ОЦЕНКА СОСТАВА МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Целью работы являлось изучение связи дисбиоза толстого кишечника с заболеваниями, входящими в группу хронических миелопролиферативных нозологий (ХМПЗ): истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, идиопатический миелофиброз.

Материал и методы. Исследуемая группа состояла из 110 пациентов обоих полов, обратившихся в Клинику БГМУ (г. Уфа) в период с января 2024 года по январь 2025 года. Анализ микрофлоры толстой кишки был проведен методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с помощью тест-системы «КОЛОНОФЛОР-16».

Результаты исследований показали значительное изменение микробиоты у 91,82% обследуемых: снижение количества комменсальных микроорганизмов *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* и *Faecalibacterium prausnitzii*, увеличение титра *Enterobacter spp.* и коэффициента анаэробного дисбаланса, что, возможно, связано с хроническим воспалением и иммунодефицитом у пациентов на фоне проводимой терапии.

Ключевые слова: микробиом толстой кишки, дисбиоз, хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ), истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, идиопатический миелофиброз.

L.A. Mkhitarian, G.R. Zaripova, D.G. Alexeev, A.V. Minnibaeva, S.R. Khabibullina
**ASSESSMENT OF THE LARGE INTESTINE MICROBIOTA COMPOSITION
IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASE (CMP)**

The aim of the work was to study the relationship between dysbiosis of the large intestine and diseases belonging to the group of CMP (true polycythemia, essential polycythemia, myelofibrosis, chronic monocytic leukemia).

Material and methods. The studied group included 110 patients of both sexes who applied to the BSMU Clinic (Ufa) during January 2024 to January 2025. Microflora of the large intestine was analyzed by real-time PCR using the COLONOFLO-16 test system.

*The results of the studies showed a significant change in the microbiota in 91.82% of the subjects: a decrease in the number of commensal microorganisms *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* and *Faecalibacterium prausnitzii*, as well as an increase in the titer of *Enterobacter spp.* and the coefficient of anaerobic imbalance, which possibly indicates a relationship with chronic inflammation and immunodeficiency in patients against the conducted therapy*

Key words: microbiome of the large intestine, dysbiosis, chronic myeloproliferative diseases (CMP), polycythemia vera, essential thrombocythemia, idiopathic myelofibrosis.

По данным Всемирной организации здравоохранения суммарная заболеваемость хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ) демонстрирует тенденцию к росту [5]. Современные исследования указывают весомую роль хронического воспаления в патогенезе ХМПЗ [1,2]. Одним из факторов, способствующих прогрессированию системного воспаления, является изменение состава микробиоты кишечника. Дисбиоз снижает комменсальные микроорганизмы, нарушает барьерную функцию кишечника, увеличивая риск попадания микробных метаболитов в кровоток, что способствует активации иммунной системы и стимуляции патологической пролиферации клеток гемопоэтического ряда [6]. Специфическая терапия иммуномодулирующими препаратами, включая ингибиторы JAK, влияет на состав микробиоты кишечника [3,4].

В настоящей статье представлены результаты исследования дисбиоза толстого кишечника у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями без Ph-хромосомы, как одного из возможных звеньев развития воспаления пищеварительного тракта и ухудшения течения основного заболевания.

Материал и методы

Исследование проведено на базе клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в период с 2024 по 2025 гг. и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на проведение исследования. В исследование включены 110 пациентов с подтвержденным диагнозом ХМПЗ (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, идиопатический миелофиброз) по критериям ВОЗ 2016 года.

В качестве материала для исследования использовались пробы свежеевыделенных фекалий массой (объемом) не менее 1-3 г (1-3 мл), которые пациенты самостоятельно собирали в стерильные пластиковые контейнеры и доставляли в лабораторию. В лаборатории пробы хранились до начала исследования при температуре от +2 до +8 °C не более 48 часов. При необходимости более длительного хранения клинического образца готовилась фекальная суспензия с глицерином, которая хранилась в морозильной камере при температуре не выше -18 °C в течение не более одного месяца, при температуре -70°C – длительно. В процессе взятия, транс-

портировки и хранения исследуемого клинического материала строго соблюдались методические рекомендации «Взятие, транспортировка, хранение клинического материала для ПЦР-диагностики», разработанные ФБГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, 2012 года.

Проведение исследования после завершения антибактериальной терапии показано на 14 дней, поскольку это ранее проведенные исследования могут привести к получению недостоверных результатов.

Выделение ДНК из фекалий проводили набором реагентов «Экспресс-ДНК-Био» ООО «Компания Алкор-БИО» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Количественную и качественную оценку состояния микробиоценоза толстой кишки

для выявления дисбиотических нарушений производились методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ, qRT-PCR) с помощью тест-системы «КОЛОНОФЛОР-16 (биоценоз)» производитель ООО «Альфалаб», Россия. По завершении амплификации для каждого образца автоматически генерируется заключение с описанием результатов, отражающих особенности качественного и количественного состава микробиоты кишечника, а также клинически значимые изменения. Описание результатов формируется на основе сравнения показателей, полученных при анализе клинического образца с референтными интервалами для каждой группы микроорганизмов. Анализ результатов исследований проводили с использованием программного обеспечения «Колонофлор v.2.1.5.0». Клинико-антропометрические данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клинические данные пациентов

Параметры пациентов		Количественные характеристики, исследуемых параметров пациентов (n=110)
Возраст, лет		60,11 [22; 86]
Пол	Муж.	60 (54,54%)
	Жен.	50 (45,45%)
Рост, м		1,67 [1,53; 1,88]
Вес, кг		71,77 [45; 120]
ИМТ, кг/м ²		25,7 [16,02; 34,92]
Спленомегалия, чел.		61 (55,45%)
Наличие JAK2 мутации, чел.		88 (80,0%)
Наличие CALR мутации, чел.		3 (2,73%)
Наличие тромботических осложнений, чел.		9 (9,9%)
Длительность заболевания, лет		6,65 [1; 24]
Длительность терапии, лет		5,03 [1; 24]
Проводимая терапия	Гидроксикарбонид, чел.	45 (40,9%)
	Интерфероны (IFN-α2), чел.	26 (23,64%)
	Руксолитиниб, чел.	22 (20,0%)
	Без терапии, чел.	17 (15,45%)

Результаты и обсуждение

С целью оценки состояния кишечной микробиоты проведен анализ образцов фекалий с помощью тест-системы «КОЛОНОФЛОР-16 (биоценоз)». По результатам оценки состояния кишечной микробиоты 110 пациентов с ХМПЗ дисбиотические нарушения выявлены у 91,82% пациентов, при этом у 42,73% пациентов отмечалось одновременное снижение численности комменсальных бактерий (*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*) и повышение частоты встречаемости условно-патогенной микробиоты.

Наиболее часто встречающимся нарушением состава микробиоты толстой кишки является снижение количества комменсальных микроорганизмов: *Lactobacillus spp.* – у 46,36% обследованных, *Bifidobacterium spp.* – у 20,00% обследованных, реже – *Faecalibacterium prausnitzii* – у 6,36 % обследованных.

Также наиболее распространенным нарушением микробиоценоза толстого кишечника у исследуемых пациентов было повышение *Enterobacter spp.* При исследовании фекальных образцов клинически значимым является обнаружение *Enterobacter spp.* в количестве, превышающем 10⁴ копий/мл. По данным некоторых источников следует, что представители данного рода могут быть важным фактором развития воспалительных заболеваний и рака толстой кишки [6].

Кроме того, в ходе исследования в фекалиях 110 пациентов с ХМПЗ выявлены анаэробный дисбаланс (у 18,19%) и следующие условно-патогенные микроорганизмы в клинически значимых количествах: *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium perfringens*, *Parvimonas micra*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus*

vulgaris/mirabilis, *Escherichia coli* этиологическим фактором развития воспалительных заболеваний кишечника, а также индикатором иммунодефицитных состояний (*enteropathogenic*, *Clostridium difficile*, табл. 2).
Fusobacterium nucleatum, *Candida spp.*,
Akkermansia muciniphila, которые являются

Таблица 2

Состояние кишечной микробиоты у пациентов с ХМПЗ

Показатель	Референсный интервал, копий/мл	Встречаемость клинически значимого отклонения показателя у пациентов (n=110)	
		%	Абс. число
Дисбиоз	Нет	91,82	101
Общая бактериальная масса	$10^{11}-10^{13}$	1,82	2
<i>Lactobacillus spp.</i>	10^7-10^8	46,36	51
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10^9-10^{10}	20,00	22
<i>Bacteroides spp.</i>	10^9-10^{10}	15,45	17
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	$\leq 10^4$	2,73	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	$\leq 10^4$	12,73	14
<i>Klebsiella oxytoca</i>	$\leq 10^4$	6,36	7
<i>Candida spp.</i>	$\leq 10^4$	1,82	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	$\leq 10^4$	16,36	18
<i>Clostridium difficile</i>	Не обнаружено	2,73	3
<i>Clostridium perfringens</i>	Не обнаружено	15,45	17
<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i>	$\leq 10^4$	4,55	5
<i>Citrobacter spp.</i>	$\leq 10^4$	5,45	6
<i>Enterobacter spp.</i>	$\leq 10^4$	28,18	31
<i>Parvimonas micra</i>	Не обнаружено	11,82	13
Отношение <i>Bacteroides spp.</i> / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (Bfr/Fprau)	0,01-100	18,7/7,7	17/7

Заключение

Все чаще появляются исследования, подтверждающие связь микробиоты толстого кишечника с кроветворением [7,8]. Дисбактериоз связан с изменениями кроветворения вследствие нарушения регуляции продуктов микробиоты, которые способствуют выработке цитокинов, поддерживающих нормальное кроветворение [9,10]. Отмечено влияние микробиоты в прогнозировании осложнений у пациентов после трансплантации гемопоэтических клеток и при реакции трансплантат против хозяина [11,12].

Проведенный нами анализ дисбиотических изменений у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями подтверждает ранее проведенные исследования. Однако в анализе участвовали пациенты, получающие различные схемы терапии с разными сроками заболевания, что может оказывать влияние на результаты исследования. Это подтверждает необходимость дальнейшего углубленного исследования с целью понимания оси микробиом-система кроветворения и разработки механизмов коррекции дисбиоза, что поможет улучшить качество проводимой терапии.

Сведения об авторах статьи:

Мхитарян Лилит Артуровна – ассистент кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: mkh-lilit@yandex.ru.

Зарипова Гузель Радмиловна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: vgr1983@mail.ru.

Алексеев Дмитрий Глебович – к.б.н., доцент Центра биотехнологического инжиниринга ФГАОУ ВО СКФУ. Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1. E-mail: dmitry.g.alexeev@gmail.com.

Миннибаева Алина Владиславовна – микробиолог ООО «НПВ БашИнком». Адрес: 450015, г. Уфа, ул. Карла Маркса, 37, корп. 4. E-mail: agilmaeva@mail.ru.

Хабидуллина Сафия Рустемовна – студент 3 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: habibullinasafia@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Kralovics, R. Myeloproliferative neoplasms: From JAK2 mutations to targeted therapies / R. Kralovics, W. Vainchenker, S. Verstovsek // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2021. – Т. 18, №8. – С. 469–484. – DOI: 10.1038/s41571-021-00517-4.
- Santos, F. P. S. The inflammatory cytokine milieu in myeloproliferative neoplasms: Pathogenic, prognostic, and therapeutic implications / F. P. S. Santos, S. Verstovsek, J. O. Mascarenhas // Frontiers in Immunology. – 2022. – Т. 13. – С. 872387. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.872387.
- Schluter, J. The gut microbiota is associated with immune cell dynamics in humans / J. Schluter, J. U. Peled, B. P. Taylor [et al.] // Nature. – 2020. – Т. 588, № 7837. – С. 303–307. – DOI: 10.1038/s41586-020-2971-8.
- Weersma, R. K. Interaction between drugs and the gut microbiome / R. K. Weersma, A. Zhemakova, J. Fu // Gastroenterology. – 2022. – Т. 162, №6. – С. 1510–1524. – DOI: 10.1053/j.gastro.2021.11.035.
- World Health Organization (WHO). World health statistics 2022: Monitoring health for the SDGs [Электронный ресурс]. – Geneva: WHO, 2022. – URL: <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics> (дата обращения: [укажите дату обращения]).
- Zhou, H. Gut Microbiota Dysbiosis in Hematologic Malignancies: A New Frontier of Therapeutic Implications / H. Zhou, X. Zhou, X. Chen, Y. Li // Cancers. – 2023. – Т. 15, №3. – С. 982. – DOI: 10.3390/cancers15030982.
- Zhao, X. C. Excellent response of severe aplastic anemia to treatment of gut inflammation: A case report and review of the literature / X. C. Zhao, L. Zhao, X. Y. Sun [et al.] // World Journal of Clinical Cases. – 2020. – Т. 8, №2. – С. 425–435. – DOI: 10.12998/wjcc.v8.i2.425.

8. Yan, H. The bacterial microbiota regulates normal hematopoiesis via metabolite-induced type 1 interferon signaling / H. Yan, F. C. Walker, A. Ali [et al.] // Blood Advances. – 2022. – Т. 6, №6. – С. 1754–1765. – DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006816.
9. Yan, H. Hematopoiesis and the bacterial microbiome / H. Yan, M. T. Baldridge, K. Y. King // Blood. – 2018. – Т. 132, №6. – С. 559–564. – DOI: 10.1182/blood-2018-02-832519.
10. de Pietri, S. Gastrointestinal toxicity during induction treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: the impact of the gut microbiota / S. de Pietri, A. C. Ingham, T. L. Frandsen [et al.] // International Journal of Cancer. – 2020. – Т. 147, №7. – С. 1953–1962. – DOI: 10.1002/ijc.32942.
11. Ingham, A. C. Microbiota long-term dynamics and prediction of acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic stem cell transplantation / A. C. Ingham, K. Kielsen, H. Mordhorst [et al.] // Microbiome. – 2021. – Т. 9, №1. – DOI: 10.1186/s40168-021-01100-2

REFERENCES

1. Kralovics R, Vainchenker W, Verstovsek S. Myeloproliferative neoplasms: From JAK2 mutations to targeted therapies. Nat Rev Clin Oncol. 2021 Aug;18(8):469-484. (in Engl) doi: 10.1038/s41571-021-00517-4.
2. Santos FPS, Verstovsek S, Mascarenhas JO. The inflammatory cytokine milieu in myeloproliferative neoplasms: Pathogenic, prognostic, and therapeutic implications. Front Immunol. 2022 Apr 21;13:872387. (in Engl) doi: 10.3389/fimmu.2022.872387.
3. Schluter J, Peled JU, Taylor BP, [et al.] The gut microbiota is associated with immune cell dynamics in humans. Nature. 2020 Dec;588(7837):303-307. (in Engl) doi: 10.1038/s41586-020-2971-8.
4. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. Gastroenterology. 2022 May;162(6):1510-1524. (in Engl) doi: 10.1053/j.gastro.2021.11.035.
5. World Health Organization (WHO). World health statistics 2022: Monitoring health for the SDGs [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited YYYY Mon DD]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics> (in Engl)
6. Zhou H, Zhou X, Chen X, Li Y. Gut Microbiota Dysbiosis in Hematologic Malignancies: A New Frontier of Therapeutic Implications. Cancers (Basel). 2023 Jan 26;15(3):982. (in Engl) doi: 10.3390/cancers15030982.
7. Zhao XC, Zhao L, Sun XY, [et al.] Excellent response of severe aplastic anemia to treatment of gut inflammation: A case report and review of the literature. World J Clin Cases. 2020 Jan 21;8(2):425-435. (in Engl) doi: 10.12998/wjcc.v8.i2.425.
8. Yan H, Walker FC, Ali A, [et al.] The bacterial microbiota regulates normal hematopoiesis via metabolite-induced type 1 interferon signaling. Blood Adv. 2022 Mar 22;6(6):1754-1765. (in Engl) doi: 10.1182/bloodadvances.2021006816.
9. Yan H, Baldridge MT, King KY. Hematopoiesis and the bacterial microbiome. Blood. 2018 Aug 9;132(6):559-564. (in Engl) doi: 10.1182/blood-2018-02-832519.
10. de Pietri S, Ingham AC, Frandsen TL, [et al.] Gastrointestinal toxicity during induction treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: the impact of the gut microbiota. Int J Cancer. 2020 Oct 1;147(7):1953-1962. (in Engl) doi: 10.1002/ijc.32942.
11. Ingham AC, Kielsen K, Mordhorst H, [et al.] Microbiota long-term dynamics and prediction of acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic stem cell transplantation. Microbiome. 2021 Mar 8;9(1):63. (in Engl) doi: 10.1186/s40168-021-01100-2.

УДК 616.65-002-008.6-021

© Коллектив авторов, 2025

Х. Мухамедов¹, С.В. Шкодкин^{1,2}, Т.С. Мухина^{1,3},
Ю.Б. Идашкин², С.В. Чирков¹, А.В. Полищук¹

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО АБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА НА ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТА

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

²ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород

³ОГБУЗ «Белгородское патологоанатомическое бюро», г. Белгород

Хронический абактериальный простатит (ХАП) или синдром хронической тазовой боли (СХТБ) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в практике уролога. Психосоматический статус пациента с ХАП/СХТБ существенно влияет на эффективность проводимой терапии и риск рецидива заболевания.

Цель. Оценить психологический статус пациентов с ХАП/СХТБ на фоне и после проведенной терапии.

Материал и методы. В исследование включены 62 пациента с установленным диагнозом ХАП. Пациенты рандомизированы в зависимости от методики проведения ударно-волновой терапии (УВТ) на основную (n=32) и контрольную (n=30) группы. Оценка психологического статуса пациентов проведена на 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24 неделях от начала терапии с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Полученные результаты обработаны статистически, различия считали достоверными при вероятности наступления события более 95% (p<0.05).

Результаты. В исследуемых группах отсутствовали различия по возрасту, объему простаты, данным урофлоуметрии и симптоматике, оцененной по опросникам IPSS, IIEF5, LANNS, NIH-CPSI, дневнику мочеиспускания (p>0.05). Обращают на себя внимание умеренная и высокая степени выраженности симптомов нижних мочевых путей (СНМП), болевого синдрома, эректильной функции и тревожно-депрессивного синдрома в обеих группах наблюдения. Пациенты обеих групп до начала терапии имели выраженную симптоматику по доменам тревоги и депрессии шкалы HADS: соответственно 15±6 баллов и 17±3 балла в основной и 17±3 и 18±3 балла в контрольной группе наблюдения (p>0.05). Дальнейшая динамика характеризовалась снижением симптоматики. В основной группе наблюдения регистрировали более выраженную положительную динамику с регрессом и последующей стабилизацией на уровне легкой по доменам тревоги и депрессии шкалы HADS уже на 2-й неделе эксперимента (p<0.05).

Заключение. Таким образом, пациенты с обострением ХАП имеют клинически значимые тревожно-депрессивные синдромы, имеющие тенденцию к купированию на фоне терапии ХАП. Скорость и степень снижения тревожно-депрессивной симптоматики зависят в том числе и от вариантов проводимой терапии. Снижение интенсивности сеанса УВТ в нашем исследовании имело положительный эффект. Требуется комплексный подход к нормализации психосоматического статуса пациентов с ХАП.

Ключевые слова: хронический абактериальный простатит (ХАП), синдром хронической тазовой боли (СХТБ), депрессия, тревога, УВТ, психосоматика.