

УДК [616.36:616.345]-008.87:616.89-008.1-056.83

ЭНДОЭКОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЗАИМОСВЯЗИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ И ДИСБИОЗА ТОЛСТОГО ОТДЕЛА КИШЕЧНИКА ПРИ ОСТРОМ АЛКОГОЛЬНОМ ПСИХОЗЕ

© 2017 г. Н. В. Соловьева, *О. Е. Карякина, Т. А. Бажукова, А. Г. Соловьев

Северный государственный медицинский университет,

*Северный (Арктический) федеральный университет имени М. В. Ломоносова, г. Архангельск

Представлены результаты оценки динамики биохимических показателей крови и эндоэкологических нарушений толстого отдела кишечника у больных с синдромом зависимости от алкоголя. Выявлены содружественные изменения ферментативной активности сыворотки крови и количественного содержания основных представителей микрофлоры толстого отдела кишечника у пациентов с острым алкогольным психозом. Произведено ранжирование показателей ферментов сыворотки крови, липидного, пигментного обмена с дальнейшим подсчетом отклонений от физиологических границ нормы. Совокупные степени отклонений показателей рассматривались как самостоятельные переменные, взаимосвязь которых отражает комплексную оценку функционального состояния печени с учетом степени дисбиоза толстого отдела кишечника. Построена математическая модель регрессионного типа комплексной количественной оценки биохимического статуса и микробиоценоза прямой кишки при остром алкогольной психозе, основанная на шкалах уровня, которые отражают совокупную степень выраженности имеющихся у пациента эндоэкологических нарушений в значениях анализируемых показателей. Оценка динамики изменения анализируемых показателей в процессе лечения позволила выделить наиболее значимые биохимические и микробиологические параметры для дальнейшего включения в качестве предикторов риска прогрессирования поражения печени при разработке математической модели взаимосвязи снижения эффективности детоксикационной функции печени и дисбиотических сдвигов микрофлоры толстого отдела кишечника. Предложенные подходы могут быть использованы для объективизации оценки эффективности восстановления функции печени в процессе проводимого лечения по уровню доли взаимного влияния восстановления кишечного микробиоценоза количественных переменных.

Ключевые слова: острый алкогольный психоз, нарушения функций печени, микробиоценоз, регрессионная модель

ENDOECOLOGICAL MODEL OF RELATIONSHIP BETWEEN LIVER DYSFUNCTION AND LARGE INTESTINE DYSBIOSIS IN ACUTE ALCOHOLIC PSYCHOSIS

N. V. Solovieva, *O. E. Karyakina, T. A. Bazhukova, A. G. Soloviev

Northern State Medical University, Arkhangelsk

*Northern (Arctic) Federal University, Arkhangelsk, Russia

The results of biochemical parameters evaluation of blood dynamics and large intestine endoecology in patients with a syndrome of dependence on alcohol are presented. Friendly changes in enzymatic activity of blood serum and quantitative content of the main microflora representatives of large intestine in patients with acute alcoholic psychosis (AAP) are identified. It was produced ranking indicators of serum enzymes, lipids, pigment metabolism with subsequent calculation of the deviations from the physiological norm limits. The total degree of deviation indicators was considered as independent variables, the relationship that reflects a comprehensive assessment of the functional state of the liver to the extent that the large intestine dysbiosis. A mathematical model of regression-type complex quantitative estimation of biochemical status and microbiocenosis rectum at the AAP, based on the scale level, which reflects the cumulative severity of the patient's existing endoecological violations in the values of the analyzed parameters is made. Dynamics assessment of analyzed indicators changes in the course of treatment has allowed to identify the most important biochemical and microbiological parameters for future inclusion as predictors of liver disease progression risk in the development in a mathematical model of the relationship reducing the effectiveness of liver detoxification and dysbiotic shifts the large intestine microflora. The proposed approach can be used to facilitate the evaluation of the recovery of liver function in the process of the treatment on the level of the share of the mutual influence of the recovery in the intestinal microbiocenosis quantitative variables.

Keywords: acute alcoholic psychosis, liver dysfunction, microbiocenosis, regression model

Библиографическая ссылка:

Соловьева Н. В., Карякина О. Е., Бажукова Т. А., Соловьев А. Г. Эндоэкологическая модель взаимосвязи нарушений функций печени и дисбиоза толстого отдела кишечника при остром алкогольном психозе // Экология человека. 2017. № 12. С. 33–39.

Solovieva N. V., Karyakina O. E., Bazhukova T. A., Soloviev A. G. Endoecological Model of Relationship between Liver Dysfunction and Large Intestine Dysbiosis in Acute Alcoholic Psychosis. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017, 12, pp. 33-39.

Злоупотребление алкоголем является важной социальной и медицинской проблемой как фактор риска возникновения и тяжелого течения хронических заболеваний [4, 5], а также одной из причин ранней инвалидизации молодого и наиболее трудоспособного населения [10, 17]. Длительный прием алкоголя оказывает отрицательное действие на все органы, однако

печень наиболее подвержена его влиянию, поскольку именно в ней происходит окисление этанола [2, 23]. Исследования последних лет существенно изменили представления о патогенезе многих заболеваний; получены доказательства роли изменений микробиоты в их развитии [7]. Хронические заболевания печени, сопровождающиеся объемным снижением секреции

желчи, приводят к избыточному росту бактерий в кишечнике. Контаминация кишечника способствует транслокации бактерий и их токсинов в кровеносное русло, развитию эндотоксемии. В свою очередь, снижение детоксикационной функции микрофлоры и интоксикация при дисбиозе кишечника увеличивают нагрузку на ферментные системы печени, что в целом реализуется во взаимоотношающихся поражениях как печени, так и кишечника [9, 15].

При хронических поражениях печени, в том числе и алкогольного генеза, часто обнаруживаются нарушения кишечного микробиоценоза [14, 16]. Для оценки состояния печени используется определение трансаминаз, уровень активности которых позволяет оценить выраженность синдрома цитолиза. Повышение активности трансаминаз в сыворотке крови отражает нарушения белкового синтеза и повышение проницаемости клеточных мембран. Анализ (мониторинг) степени ферментативной активности может служить индикатором нарушений функционального состояния печени и организма в целом [3, 22].

В этой связи целью настоящего исследования явилось создание математической регрессионной модели, отражающей зависимость уровней активности трансаминаз, параметров метаболической функции печени от степени выраженности дисбиоза толстого отдела кишечника у пациентов с острым алкогольным психозом (ОАП).

Методы

Обследовано 92 мужчины, средний возраст ($42,3 \pm 1,1$) года, европеоидной расы, постоянно проживающих на Европейском Севере России, из них 66 человек (71,7 %) с синдромом зависимости от алкоголя (СЗА) в состоянии ОАП. Все больные находились на лечении в наркологическом отделении областной психиатрической больницы г. Архангельска. Обследование осуществлялось методом сплошной выборки в 1-е сутки поступления в стационар и на 7-е сутки — к среднему времени выхода из психотического состояния после проведения курса лечения. После обследования в 1-е сутки больные были разделены на две группы в соответствии с лечебными мероприятиями: группа I — 34 человека, которым проводилось лечение по стандартной схеме детоксикации, принятой в наркологической практике; группа II — 32 человека, которые помимо основного курса лечения получали коррекцию биологически активными добавками (БАД), изготовленными на основе водорослей и обогащенными бифидо- и лактобактериями (содержание культур не менее 10^6 КОЕ/г *B. bifidum* («Альгибиф») и 10^8 КОЕ/г *L.acidophilus* («Альгилак»)) по одной таблетке 3 раза в день в течение 5 суток.

Контрольную группу составили 26 практически здоровых мужчин, у которых были исключены употребление спиртных напитков в течение последних двух недель, а также заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в стадии обострения; обследование

контрольной группы осуществлялось однократно. От всех обследованных лиц было получено согласие на проведение обследования и лечения. Проведение исследования одобрено на заседании Комитета по этике при Северном государственном медицинском университете (СГМУ) № 02/05 от 28.11.2005.

Ферментативную активность аспартатамино-трансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), содержания общего и прямого билирубина, общего белка, альбуминов, креатинина, мочевины проводили кинетическим методом на анализаторе «Cobas Mira-S» реактивами фирмы «Cormeu» (Польша). Рассчитывался коэффициент де Ритиса. Определение общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) плотности, апоА- и апоВ-протеинов проведено унифицированными методиками с использованием биохимического анализатора STAT FAX 3300 (Awareness Technology, США) и стандартных наборов реактивов фирмы «DiaSys» (Германия) и НПФ «Абрис+» (Россия). Определение содержания калия, натрия, хлоридов проведено стандартными методами на ионоселективном анализаторе AVL9180 наборами «Cormay Gel» (Франция).

Кишечную микрофлору изучали в соответствии с методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации [8]. Количественное содержание основных представителей нормальной микрофлоры толстой кишки выражали в lg КОЕ/г; частоту их обнаружения определяли в процентах. Степень нарушений нормальной микрофлоры кишечника оценивали по ОСТ 91500.11.0004-2003 [11].

Для оценки состояния функций печени и микробиоценоза толстой кишки у больных СЗА и практически здоровых лиц выполнено исследование случай-контроль; для оценки эффективности действия БАД на функцию печени и микробиоценоза толстой кишки — экспериментальное контролируемое исследование.

Оценка динамики и степени выраженности нарушений биохимических показателей в зависимости от уровня отклонений микробиологических параметров толстого отдела кишечника в процессе лечения у больных ОАП производилась с использованием множественного регрессионного анализа. Проверку значимости коэффициентов уравнений линейной регрессии осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента. Адекватность полученных регрессионных уравнений устанавливали по уровню коэффициента детерминации R^2 , значимость которого оценивали с помощью F-критерия Фишера. Для визуализации полученных регрессионных моделей строили графики-поверхности. Уровень значимости в настоящем исследовании принимался равным 0,05. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного пакета программ SPSS 13.

Результаты

В проведенных нами ранее исследованиях было установлено, что у наркологических больных в состоянии ОАП были повышены активность ферментов АСТ, АЛТ, ЩФ и особенно ГГТ [13], статистически значимо выше также было содержание общего и прямого билирубина, тогда как содержание электролитов крови, особенно калия, было низким. Статистически значимых отличий параметров липидного обмена от контрольной группы выявлено не было, однако эти показатели располагались на верхней границе референсных значений. Практически у всех больных (92,5 %) отмечался дисбактериоз толстой кишки с преобладанием тяжелых степеней (второй и третьей) в 63,7 % случаев. Дисбиоз толстого отдела кишечника характеризовался дефицитом бифидо- ($p < 0,001$) и лактобактерий ($p < 0,001$); энтерококков ($p = 0,007$) с увеличением условно-патогенных и патогенных микроорганизмов: в 4,7 раза ($p = 0,008$) чаще встречались гемолитические, в 1,6 раза ($p = 0,006$) – лактозонегативные кишечные палочки, в 2,5 раза – золотистый стафилококк.

После проведенного лечения к 7-м суткам в обеих группах уменьшилось количество пациентов с дисбиозом третьей степени. Более выраженные изменения наблюдались у больных, получавших БАД с пробиотическим действием: отмечалось значительное увеличение содержания облигатных микроорганизмов толстой кишки (бифидобактерии, лактобактерии, энтерококки), уменьшение содержания гемолитических форм кишечной палочки. Одновременно с уменьшением выраженности дисбиотических отклонений нами было установлено статистически значимое снижение активности АСТ у больных, получавших пробиотики; уменьшение проявлений синдрома холестаза (снижение общего и прямого билирубина), оптимизация электролитного состава крови (увеличение содержания калия и хлоридов). Статистически значимых изменений липидного обмена по сравнению с 1-ми сутками не отмечалось.

Для более глубокого понимания значимости изменений функций печени и микробиоценоза толстой кишки мы предприняли попытку выявить зависимость степени снижения детоксикационной функции печени от дисбиотических сдвигов микрофлоры толстого отдела кишечника с помощью регрессионной математической модели.

Результаты оценки динамики изменения анализируемых показателей в процессе лечения позволили выделить наиболее значимые из них для дальнейшего включения в качестве предикторов риска прогрессирования поражения печени при разработке математической модели взаимосвязи снижения эффективности детоксикационной функции печени и дисбиотических сдвигов микрофлоры толстого отдела кишечника.

Размах значений каждого количественного фактора риска был разделен на ранги с присвоением соответствующих баллов, возрастание которых свидетельствует о повышенной степени отклонения

данного показателя от физиологических границ нормы (табл. 1). Для каждого клинического случая была рассчитана суммарная степень отклонения в баллах для совокупности показателей активности печеночных ферментов, пигментного, липидного и электролитного обмена, которые рассматривались далее как самостоятельные переменные.

Таблица 1

Ранжирование биохимических показателей больных острым алкогольным психозом по градациям (трансаминазы, параметры липидного и билирубинового обмена, в баллах)

Показатель	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
АСТ, Ед/л	10,0–40,0	41,0–60,0	61,0–80,0	81,0–120,0	>120,0
АЛТ, Ед/л	7,0–40,0	41,0–60,0	61,0–80,0	81,0–120,0	>120,0
Де Ритиса, ед	0,95–1,65	1,66–2,5	2,6–3,3	3,31–4,95	>4,95
ГГТ, Ед/л	20,0–50,0	51,0–75,0	76,0–100,0	101,0–150,0	>150,0
ЛДГ, Ед/л	200–400	401–500	501,0–600,0	601,0–700,0	>700,0
ЛПВП, ммоль/л	0,8–1,6	1,61–2,4	2,41–3,2	>3,2	Нет
ЛПНП, ммоль/л	2,0–4,4	4,41–5,0	5,1–5,6	>5,6	Нет
Общий билирубин, мкмоль/л	5,0–15,0	16,0–21,0	22,0–31,5	>31,51	Нет
Прямой билирубин, мкмоль/л	5,1–6,5	6,51–9,75	9,76–13,0	>13,0	Нет

Для комплексной количественной оценки микроэкологических нарушений толстого отдела кишечника присваивали баллы в зависимости от наличия дефицита бифидо- и лактобактерий (по 1 баллу соответственно), а также от присутствия условно-патогенных микроорганизмов (по 1 баллу для каждого вида), наличия золотистого стафилококка (по 3 балла). При определении степени дисбиоза руководствовались следующими границами: 1–3 балла – первая, 4–5 баллов – вторая, 6 баллов и выше – третья степень.

На следующем этапе проводили множественный линейный регрессионный анализ между сформированными переменными, который позволил получить двухсторонние математические зависимости нарушений функций печени от выраженности изменений микробиоценоза прямой кишки у больных с ОАП.

Нами было получено два линейных регрессионных уравнения, количественно выражающих двустороннюю взаимосвязь отклонений в значениях показателей активности ферментов сыворотки крови, показателей липидного, пигментного обмена и представителей микробиоценоза толстого кишечника в 1-е сутки.

Согласно полученному уравнению (1) основными показателями, степень влияния которых на отклонения в уровнях ферментов сыворотки (Y) крови

у пациентов с ОАП до начала лечения составила 86 %, являются отклонения в показателях микро-биоценоза толстого кишечника (X_1) и пигментного обмена (X_2).

Анализ значений коэффициентов полученного уравнения регрессии показал, что степень дисбиоза кишечника оказывает наиболее значимое влияние на выраженность отклонений в показателях ферментов сыворотки крови:

$$\lg(Y) = 0,015 + 0,605 \cdot \lg(X_1) + 0,375 \cdot \lg(X_2) \quad (1)$$

Графическая поверхность, отображающая полученную регрессионную зависимость, представлена на рис. 1. Наблюдается выраженное нарастание степени отклонения в совокупности показателей ферментов сыворотки крови при совместном увеличении рассматриваемых переменных.

Второе регрессионное уравнение отражало оценку взаимозависимого влияния отклонений в показателях ферментов сыворотки крови (X_1), липидного (X_2) и пигментного (X_3) обмена на выраженность нарушенный микробиоценоза толстого отдела кишечника (Y).

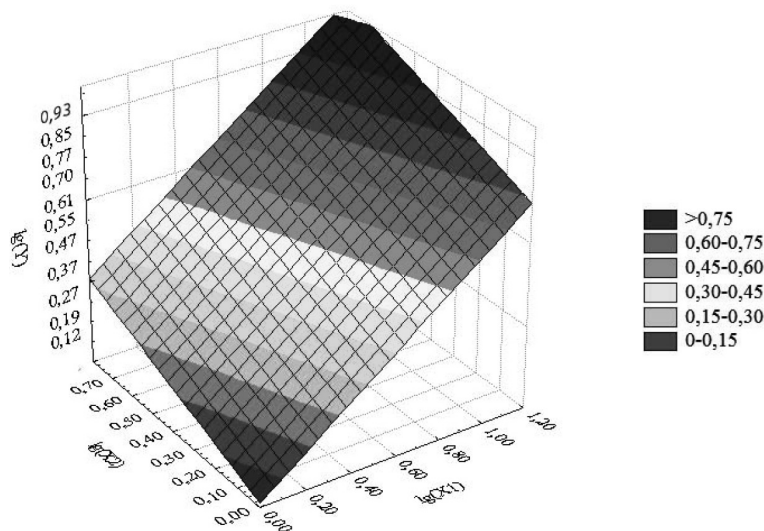


Рис. 1. Трехмерный график зависимости активности ферментов сыворотки крови от степени нарушений микробиоценоза толстого отдела кишечника и пигментного обмена у больных острым алкогольным психозом

Примечание. Ось $\lg(X_1)$ – десятичный логарифм отклонений в показателях микро-биоценоза толстого отдела кишечника; $\lg(X_2)$ – десятичный логарифм отклонений в показателях пигментного обмена; ось $\lg(Y)$ – десятичный логарифм отклонений показателей активности ферментов сыворотки крови.

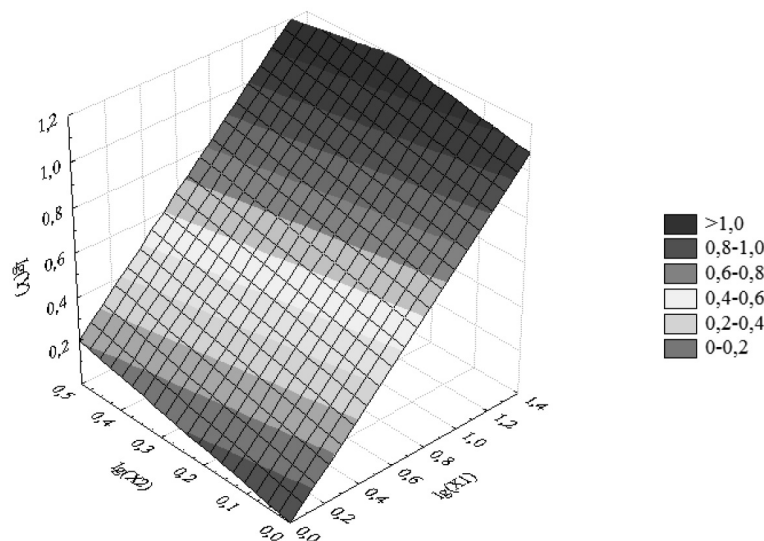


Рис. 2. Трехмерный график зависимости уровня нарушений микробиоценоза толстого отдела кишечника от степени активности ферментов сыворотки крови и липидного обмена у больных острым алкогольным психозом

Примечание. Ось $\lg(X_1)$ – десятичный логарифм отклонений в показателях активности ферментов сыворотки крови; $\lg(X_2)$ – десятичный логарифм отклонений в показателях липидного обмена; ось $\lg(Y)$ – десятичный логарифм отклонений показателей микробиоценоза толстого отдела кишечника.

Степень влияния выделенных факторов на результирующий показатель составила 79 %.

$$\lg(Y) = 0,770 \cdot \lg(X_1) + 0,405 \cdot \lg(X_2) - 0,295 \cdot \lg(X_3) \quad (2)$$

Представленные на рис. 2 данные отражают более выраженную зависимость уровня нарушений микробиоценоза толстого отдела кишечника от отклонений в показателях ферментов сыворотки крови по сравнению с отклонениями в показателях липидного обмена, что подтверждается абсолютными значениями коэффициентов полученного регрессионного уравнения. Аналогичным образом были получены и проанализированы регрессионные уравнения, отражающие двусторонние математические взаимосвязи нарушений функций печени от выраженности изменений микробиоценоза прямой кишки, в группе пациентов с пробиотической коррекцией и без нее на 7-е сутки от начала лечения (табл. 2).

Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют о том, что доля взаимного влияния нарушений

функций печени и частоты выраженности изменений микробиоценоза прямой кишки у пациентов группы I были значительно выше, чем у обследованных лиц группы II, которым дополнительно были назначены препараты для коррекции микрофлоры толстого кишечника.

Обсуждение результатов

Известно, что в механизмах нарушения гомеостаза при СЗА на высоте ОАП играют роль изменения функций печени, выражающиеся в увеличении энзиматической активности, нарушении обмена билирубина, липидов, электролитов и дисбиотических сдвигах микрофлоры толстой кишки [12, 21]. С помощью математической регрессионной модели нами показано, что наиболее значимую роль играют сочетанные нарушения состояния ферментативных систем печени и микробиоценоза толстого отдела кишечника.

Основной причиной развития дисбиоза кишечника является снижение секреции желчи и изменение ее качества, в частности снижение бактерицидности, нарушение количества нутриентов для кишечных бактерий [6, 19]. Избыточный рост условно-патогенных и патогенных микроорганизмов в тонкой кишке объясняется поступлением микрофлоры из толстой кишки. Наличие нарушений кишечного микробиотопа, транслокация кишечных бактерий и их поступление в систему портальной вены, контакт липополисахаридов (ЛПС) кишечных бактерий с печеночными макрофагами (клетки Купфера) способствуют продукции цитокинов, которые участвуют в воспалительной реакции и прогрессировании заболевания [18, 20]. Снижение детоксикационной функции микрофлоры увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени и способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений, что в целом реализуется во взаимоотношающемся поражении как кишечника, так и печени. Наличие тесной связи функций печени и кишечника не вызывает сомнения, а нарушение взаимосвязей этих двух систем приводит к функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом [1, 24]. Эти нарушения резко усугубляются при ОАП, поэтому возникает необходимость как комплексного их изучения, так и выявления взаимосвязей метаболической и детоксикационной функций печени и кишечника.

Таким образом, в ходе настоящего исследования построена математическая модель комплексной количественной оценки биохимического статуса и микробиоценоза прямой кишки при ОАП, основанная на шкалах уровня, которые отражают совокупную степень выраженности имеющихся у пациента эндоэкологических нарушений в значениях анализируемых показателей.

На основе сформированных нами уравнений были получены модели регрессионного типа для доказательства причинно-следственных связей алкогольобусловленного нарушения детоксикационной функции печени и выраженности дисбиоза толстого

Таблица 2

Результаты регрессионного анализа взаимосвязи нарушений функции печени и выраженности изменений микробиоценоза прямой кишки у больных острым алкогольным психозом на 7-е сутки лечения

Уравнение регрессии	R ² , %	Уровень значимости R ² , p
Группа I		
lg(Y) = 0,867 · lg(X ₁) + 0,191 · lg(X ₂), где lg(Y) – десятичный логарифм суммы отклонений в показателях ферментов сыворотки крови; lg(X ₁) – десятичный логарифм суммы отклонений в показателях микробиоценоза толстого кишечника; lg(X ₂) – десятичный логарифм суммы отклонений в показателях пигментного обмена	79,3	<0,001
lg(Y) = 0,896 · lg(X ₁), где lg(Y) – десятичный логарифм суммы отклонений в показателях микробиоценоза толстого кишечника; lg(X ₁) – десятичный логарифм суммы отклонений в показателях ферментов сыворотки крови	78,5	<0,001
Группа II		
lg(Y) = 0,618 · lg(X ₁) + 0,188 · lg(X ₂), где lg(Y) – десятичный логарифм суммы отклонений в показателях ферментов сыворотки крови; lg(X ₁) – десятичный логарифм суммы отклонений в показателях микробиоценоза толстого кишечника; lg(X ₂) – десятичный логарифм суммы отклонений в показателях пигментного обмена	53,1	<0,001
lg(Y) = 0,623 · lg(X ₁) + 0,180 · lg(X ₂), где lg(Y) – десятичный логарифм суммы отклонений в показателях микробиоценоза толстого кишечника; lg(X ₁) – десятичный логарифм суммы отклонений в показателях ферментов сыворотки крови; lg(X ₂) – десятичный логарифм суммы отклонений в показателях пигментного обмена	52,9	<0,001

отдела кишечника. Предложенные подходы могут быть использованы для объективизации оценки эффективности восстановления функции печени в процессе проводимого лечения по уровню доли взаимного влияния восстановления кишечного микробиотопа количественных переменных.

Список литературы

1. Ардатская Т. Д., Бельмер С. В., Добриза В. П., Захаренко С. М. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 5 (117). С. 13–50
2. Барышникова Н. В., Белоусова Л. Н. Алкогольная болезнь печени: особенности диагностики и лечения // Гастроэнтерология. Приложение к журналу *Consilium Medicum*. 2014. № 2. С. 16–18.
3. Винницкая Е. В., Киселева А. В. Алкогольная болезнь печени в практике терапевта // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 7. С. 22–28
4. Вовк Е. И. Алкогольная болезнь печени как системное заболевание: клинические ракурсы и тактика лечения // Русский медицинский журнал. 2013. № 20. С. 993–1002.
5. Еремина Е. Ю. Алкогольная болезнь печени // Архив внутренней медицины. 2012. № 6. С. 50–54.
6. Жданов К. В., Захарин С. М., Гусев Д. А. Особенности микроэкологии кишечника у больных циррозом печени // Лечение и профилактика. 2012. Т. 3, № 4. С. 36–49.
7. Костюкевич О. И., Быкова Н. А., Симбирцев А. С. Роль кишечной микрофлоры в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей // Русский медицинский журнал. 2016. № 11. С. 713–720.
8. Лобзин Ю. В., Маркова В. Г., Корвякова Е. Р., Захарченко С. М. Дисбактериоз кишечника. СПб.: Фолиант, 2006. 253 с.
9. Маев Н. В., Абдурахманов Д. Т., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Алкогольная болезнь печени // Терапевтический архив. 2014. Т. 86, № 4. С. 108–116.
10. Мордовский Э. А., Вязьмин А. М., Соловьев А. Г. Алкоголь-атрибутивная смертность и организационные подходы к её учету в России и за рубежом // Наркология. 2012. Т. 11, № 11 (131). С. 60–69.
11. Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»: Приказ МЗ РФ №231 от 09.06.2003 г. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2003. № 9. С. 18–91.
12. Прокопьева Т. Н., Николаева Л. В., Никифорова А. Н., Тарасова Л. В. Особенности микроэлементного статуса больных неалкогольным стеатогепатитом и алкогольной болезнью печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 2 (114). С. 109.
13. Соловьева Н. В., Шидакова Н. А., Лейхтер С. Н., Лебедева О. В., Бажукова Т. А., Кирнич И. А., Соловьев А. Г., Сидоров П. И. Изменения ферментативной активности крови и микробиоценоза толстого кишечника у больных с острыми психозами и их пробиотическая коррекция // Наркология. 2007. № 12. С. 57–61.
14. Соловьева Н. В., Лейхтер С. Н., Лебедева О. В., Бажукова Т. А., Шидакова Н. А., Кирнич И. А., Сидоров П. И. Взаимосвязь ферментативной активности сыворотки крови и микроэкологических нарушений толстого отдела кишечника у больных с острыми алкогольными психозами // Экология человека. 2010. № 4. С. 37–41.
15. Тетерина Л. А., Приходько Е. М., Селивер-

стов П. В., Ситкин С. И., Орешко Л. С. и др. Дисбиоз кишечника. Значение нормальной микробиоты кишечника в организме человека // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2016. № 1–2. С. 15–18.

16. Успенский Ю. П., Шевяков М. А., Барышников Н. В. Влияние употребления алкоголя на состояние кишечного микробиоценоза у пациентов с хроническим гастродуоденитом // Человек, алкоголь, курение и пищевые аддикции: сб. материалов II междисциплинар. Росс. конгр. СПб., 2008. С. 186.

17. Чащин В. П., Ковшов А. А., Гудков А. Б., Моргунов Б. А. Социально-экономические и поведенческие факторы риска нарушений здоровья среди коренного населения Крайнего Севера // Экология человека. 2016. № 6. С. 3–8.

18. Яковенко Э. П., Каграманова А. В., Яковенко А. В. и др. Нарушения состояния кишечной микрофлоры в механизмах формирования функциональных расстройств кишечника у больных циррозом печени // Терапевтический архив. 2012. № 2. С. 41–45.

19. Bures J., Cyraný J., Kohoutová D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // World Journal Gastroenterology. 2010. Vol. 16. P. 2978–2990.

20. Guarner C., Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis // European Journal Gastroenterology Hepatology 2005. N 1. P. 27–31.

21. Lucey M., Mathurin Ph., Morgan T. R. Alcoholic Hepatitis // New English Journal of Medicine. 2009. Vol. 360. P. 2758–2769.

22. Nguyen-Khzc E., Chatelain D., Tramier B. et al. Assessment of Liver Fibrosis in Alcoholic Patients Using Fibroscan: Patients and Methods // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2008. Vol. 28 (10). P. 1188–1198.

23. O'Shea R. S., Dasarathy S., McCullough A. J. Alcoholic liver disease AASLD practice guidelines // Hepatology. 2010. Vol. 51, N 1. P. 307–328.

24. Riordan S. M., Williams R. The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis // J. Hepatology. 2006. Vol. 45, N. 5. P. 744–757.

References

1. Ardatskaya T. D., Bel'mer S. V., Dobriza V. P., Zaharenko S. M., i dr. Dysbiosis (dysbacteriosis) bowel: modern state, comprehensive diagnosis and therapeutic correction. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya* [Experimental and clinical gastroenterology]. 2015, 5 (117), pp. 13-50. [in Russian]
2. Baryshnikova N. V., Belousova L. N. Alcoholic liver disease: Diagnosis and treatment *Gastroehnterologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum* [Gastroenterology. Supplement to *Consilium Medicum*]. 2014, 2, pp. 16-18. [in Russian]
3. Vinnickaya E. V., Kiseleva A. V. Alcoholic liver disease in the practice of the therapist. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective pharmacotherapy]. 2014, 7, pp. 22-28. [in Russian]
4. Vovk E. I. Alcoholic liver disease is a systemic disease: clinical perspectives and treatment tactics. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian Medical magazine]. 2013, 20, pp. 993-1002. [in Russian]
5. Eremina E. Yu. Alcoholic liver disease. *Arkhiv vnutrennei meditsiny* [Archives of Internal Medicine]. 2012, 6, pp. 50-54. [in Russian]
6. Zhdanov K. V., Zaharin S. M., Gusev D. A. Features microecology bowel in patients with liver cirrhosis. *Lechenie i profilaktika* [Treatment and prevention]. 2012, 3 (4), pp. 36-49. [in Russian]
7. Kostyukevich O. I., Bykova N. A., Simbircev A. S. The

role of intestinal microflora in the development of diseases of the liver and biliary tract. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian. Medical magazine]. 2016, 11, pp. 713-720. [in Russian]

8. Lobzin Yu. V., Markova V. G., Korvyakova E. R., Zaharchenko S. M. *Disbakterioz kishechnika* [Intestinal dysbiosis]. Saint Petersburg, Folio Publ., 2006, 253 p.

9. Maev N. V., Abdurahmanov D. T., Andreev D. N., Dicheva D. T. Alcoholic liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv* [Therapeutic Archive]. 2014, 86 (4), pp. 108-116. [in Russian]

10. Mordovskii E. A., Vyaz'min A. M., Soloviev A. G. Alcohol-attributive mortality and organizational approaches to its accounting in Russia and abroad. *Narkologiya* [Narcology]. 2012, 11, 11 (131), pp. 60-69. [in Russian]

11. Approval of the industry standard "Treatment Protocol. Intestinal dysbiosis". Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 231 from 09.06.2003 g. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni* [Problems of standardization in healthcare]. 2003, 9, pp. 18-91. [in Russian]

12. Prokop'eva T. N., Nikolaeva L. V., Nikiforova A. N., Tarasova L. V. Features of the Microelement status in patients with nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and clinical gastroenterology]. 2015, 2 (114), p. 109. [in Russian]

13. Solov'eva N. V., Shidakova N. A., Leikhter S. N., Lebedeva O. V., Bazhukova T. A., Kirpich I. A., Solov'ev A. G., Sidorov P. I. Changes in blood enzyme activity and microbiocenosis colon in patients with acute psychosis and their probiotic correction. *Narkologiya* [Narcology]. 2007, 12, pp. 57-61. [in Russian]

14. Solovieva N. V., Leikhter S. N., Lebedeva O. V., Bazhukova T. A., Shidakova N. A., Kirpich I. A., Sidorov P. I. The relationship of the enzymatic activity of blood serum and microecological disorders of the large intestine in patients with acute alcoholic psychosis. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2010, 4, pp. 37-41. [in Russian]

15. Teterina L. A., Prihod'ko E. M., Seliverstov P. V., Sitkin S. I., Oreshko L. S. i dr. Intestinal dysbiosis. The value of the normal intestinal microbiota in humans. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga* [Gastroenterology of Saint Petersburg]. 2016, 1-2, pp. 15-18. [in Russian]

16. Uspenskii Yu. P., Shevyakov M. A., Baryshnikov N. V. Influence of alcohol consumption on the condition of

the intestinal microbiocenosis in patients with chronic gastroduodenitis. In: *Chelovek, alkohol', kurenie i pishchevye addiktsii: sbornik materialov II mezhdistsiplinarnogo Rossiiskogo kongressa* [Man, alcohol, smoking and food addictions. Sat. Materials II Interdisciplinary Congress of Russian]. Saint Petersburg, 2008, p. 186.

17. Chashchin V. P., Kovshov A. A., Gudkov A. B., Morgunov B. A. Socioeconomic and behavioral risk factors of disabilities among the indigenous population in the far north. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 6, pp. 3-9. [in Russian]

18. Yakovenko E. P., Kagramanova A. V., Yakovenko A. V. i dr. Violations of the state of the intestinal microflora in the mechanisms of formation of functional bowel disorders in patients with liver cirrhosis. *Terapevticheskii Arkhiv* [Therapeutic Archive]. 2012, 2, pp. 41-45. [in Russian]

19. Bures J., Cyran J., Kohoutova D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World Journal Gastroenterology*. 2010, 16, pp. 2978-2990.

20. Guarner C., Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *European Journal Gastroenterology Hepatology*. 2005, 1, pp. 27-31.

21. Lucey M., Mathurin Ph., Morgan T. R. Alcoholic Hepatitis. *New English Journal of Medicine*. 2009, 360, pp. 2758-2769.

22. Nguyen-Khzc E., Chatelain D., Tramier B. et al. Assessment of Liver Fibrosis in Alcoholic Patients Using Fibroscan: Patients and Methods. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2008, 28 (10), pp. 1188-1198.

23. O'Shea R. S., Dasarathy S., McCullough A. J. Alcoholic liver disease AASLD practice guidelines. *Hepatology*. 2010, 51 (1), pp. 307-328.

24. Riordan S. M., Williams R. The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis. *J. Hepatology*. 2006, 45 (5), pp. 744-757.

Контактная информация:

Соловьева Наталья Владиславовна — доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51
E-mail: patophiz@yandex.ru