

УДК. 616–06

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-186-2-79-87>

Синдром избыточного бактериального роста с гипераммониемией как причина когнитивных расстройств

Вологжанина Л. Г., Бородина Е. Н., Игумнова О. А., Трапезникова А. А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Для цитирования: Вологжанина Л. Г., Бородина Е. Н., Игумнова О. А., Трапезникова А. А. Синдром избыточного бактериального роста с гипераммониемией как причина когнитивных расстройств. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;186(2): 79–87. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-79-87

Вологжанина Людмила Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1

Бородина Елена Николаевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1

Игумнова Оксана Александровна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 1

Трапезникова Алена Андреевна, ординатор кафедры факультетской терапии № 1

✉ Для переписки:

Вологжанина
Людмила Георгиевна
ludovica@mail.ru

Резюме

Рост когнитивных нарушений (КН) в клинической практике заставляет проводить поиск их новых патогенетических механизмов, среди которых на сегодняшний день активно изучается влияние на головной мозг кишечной микробиоты. Механизмы взаимодействия оси «мозг — микробиота» окончательно не изучены. Целью данного исследования явилось подтверждение возможного влияния на мозг нейротоксина аммиака, повышающегося в крови вследствие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). Материалы и методы: В статье приводятся данные клинического наблюдения, включающего обследование 70 пациентов гастроцентра г. Перми с синдромом диспепсии, у которых проводилось изучение изменения кишечной микробиоты, уровня аммиака капиллярной крови и нарушений когнитивной сферы, проведен их корреляционный анализ. Результаты: По результатам статистического анализа полученных данных мы не обнаружили достоверных изменений или значимых корреляций между изучаемыми параметрами. Однако, выявленная тенденция в связи «СИБР — гипераммониемия — когнитивные нарушения» позволяет предположить, что наличие СИБР может усугублять тяжесть не только имеющихся гастроэнтерологических проявлений, но и являться фактором риска гипераммониемии, а также вносить свой вклад в формирование нарушений когнитивных функций человека.

Ключевые слова: кишечная микробиота, головной мозг, когнитивные нарушения, синдром избыточного бактериального роста, аммиак

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-186-2-79-87>

Bacterial overgrowth syndrome with hyperammonemia as a cause of cognitive disorders

L. G. Vologzhanina, E. N. Borodina, O. A. Igumnova, A. A. Trapeznikova

Perm State Medical University named after academician E. A. Vagner Ministry of Health care of Russia, Petropavlovskaya St., 26, Perm Region, Perm, 614099, Russia

For citation: Vologzhanina L. G., Borodina E. N., Igumnova O. A., Trapeznikova A. A. Bacterial overgrowth syndrome with hyperammonemia as a cause of cognitive disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;186(2): 79–87. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-79-87

✉ *Corresponding author:***Lyudmila G. Vologzhanina**
ludovica@mail.ru**Lyudmila G. Vologzhanina**, Candidate of Medical Sciences, assistant professor of the Faculty Therapy Department № 1;
ORCID: 0000-0003-3105-4645**Elena N. Borodina**, Candidate of Medical Sciences, assistant professor of the Department of Faculty Therapy Department № 1;
ORCID: 0000-0002-2411-8287**Oxana A. Igumnova**, Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of Faculty Therapy Department № 1;
ORCID: 0000-0001-9870-7132**Alena A. Trapeznikova**, post-graduate, Department of Faculty Therapy Department № 1

Summary

The growth of cognitive impairment (CI) in clinical practice makes us search for their new pathogenetic mechanisms, among which the effect of intestinal microbiota on the brain is currently being actively studied. The mechanisms of interaction of the axis "brain — microbiota" have not been completely studied. The aim of this study was to confirm the possible effect on the brain of the neurotoxin ammonia, which rises in the blood due to the syndrome of excessive bacterial growth (SIBO). Materials and methods: The article presents data from a clinical observation, which included an examination of 70 patients of the gastrocenter in Perm with dyspepsia syndrome, who studied changes in the intestinal microbiota, the level of ammonia of capillary blood, and cognitive impairment, and conducted a correlation analysis. Results: According to the results of a statistical analysis of the obtained data, we did not find any significant changes or significant correlations between the studied parameters. However, the identified tendency in the connection "SIBO — hyperammonemia — cognitive impairment" suggests that the presence of SIBO can aggravate the severity of not only existing gastroenterological manifestations, but also be a risk factor for hyperammonemia, as well as contribute to the formation of impaired human cognitive functions.

Keywords: intestinal microbiota, brain, cognitive impairment, small bowel bacterial overgrowth syndrome, ammonia

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

В настоящее время врачи всех специальностей отмечают нарастающую проблему когнитивных нарушений (КН) в клинической практике. Снижение умственной работоспособности, повышенная забывчивость, быстрая утомляемость, уменьшение скорости реакции, интеллектуальная «ригидность», и другие когнитивные расстройства, приводят к значительному снижению качества жизни, нарушению социальной, бытовой и профессиональной деятельности, к инвалидизации и значительному затруднению в проведении диагностических и лечебных мероприятий [1, 2]. КН, приводящие к профессиональной и социальной дезадаптации, рассматриваются как наиболее тяжелая степень их проявлений, и переводятся в ранг клинически манифестированной деменции [2].

Считается, что КН прогрессируют по мере старения и наиболее часто наблюдаются у людей пожилого и старческого возраста [1, 3], с 1,7% встречаемости в возрасте 65–69 лет и до 41,4% – среди людей в возрасте 95 лет и старше [4]. Однако в публикациях последних лет появляются тревожные

цифры, указывающие на тенденцию к росту встречаемости КН и деменции, как в популяции в целом, так и среди более молодых возрастных групп. По результатам одной из работ, в которой проанализированы данные 195 стран, показано, что количество страдающих болезнью Альцгеймера (БА) и другими деменциями увеличилось с 20,2 млн в 1990 году до 43,8 млн человек в 2016 году [5]. За 26 лет число умерших в результате деменции возросло на 148% и она вышла на пятое место среди причин смертности в мире [5]. По прогнозам специалистов, к 2030 г. количество людей, страдающих деменцией, удвоится, а к 2050 г. – утроится, и будет составлять более 130 млн человек [1, 6]. В 2015 году исследователи, изучающие двадцатилетние тенденции деменции в США и других западных странах, сообщили, что деменции начинаются «на десять лет раньше, чем раньше», особенно у женщин [7]. В конце февраля 2020 г. на сайте Blue Cross Blue Shield опубликован набатный отчет, описывающий растущее число молодых американцев, у которых диагностирована ран-

няя деменция и БА, с 2013 по 2017 гг. увеличение на 200% среди лиц в возрасте от 30 до 64 лет [8].

Наиболее эффективный подход в превенции прогрессирования дементных нарушений заключается в более ранней диагностике когнитивных расстройств и их факторов риска [3]. С этой целью введен термин «умеренных когнитивных нарушений» (УКН) (от англ. mild cognitive impairment, MCI), включающий нарушения когнитивных функций, выходящие за рамки возрастной нормы, но не достигающие выраженности деменции [9, 10]. Распространенность УКН, по данным эпидемиологических исследований, составляет 15–20% [11]. Целью диагностики и лечения синдрома УКН является уменьшение риска и скорости развития деменции, улучшение качества жизни пожилых пациентов, а также снижение экономических затрат системы здравоохранения.

Длительное время ведение пациента с психологическими расстройствами фокусировалось на рассмотрении лишь патологии центральной нервной системы, диагноз ставился исходя из когнитивного тестирования, а лечение сводилось к психотерапии и психофармакологии, что неминуемо приводило к упущению диагностических и лечебных вариантов. В настоящее время набирает обороты бурное развитие исследований, касающихся роли кишечника и его микробных обитателей в патофизиологии психологических заболеваний. В рамках недостающего звена в понимании патогенеза деменции рассматривается качественное и количественное изменение кишечной микробиоты (КМ). Современные исследования оси мозг-кишечник-микробиота демонстрируют, что психологические дисциплины находятся на пороге значительного сдвига парадигмы, отходя от ЦНС-центрического к междисциплинарному подходу [12, 13]. Микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) играет большую роль в физиологическом гомеостазе и метаболизме организма человека, выполняя огромное количество жизненно важных функций: морфокинетическую, ферментативную, иммуномодулирующую, обеспечение колонизационной резистентности и т.д. Не случайно некоторые авторы называют КМ «забытым органом» [14]. Новые исследования показывают, что

КМ напрямую связана с патогенезом деменции, вызывая метаболические нарушения и прогрессирование низкодифференцированного воспаления [12], что позволяют рассмотреть современную более эффективную стратегию лечения и профилактики деменции путем модуляции микробиоты (например, с использованием диетических рекомендаций или применения пре- и пробиотиков).

Предполагается, что резкий рост психических расстройств за последние 50–100 лет [12, 15, 16] можно частично объяснить относительно недавними в эволюционном контексте изменениями в питании и образе жизни человека [17]. Есть точка зрения, что в настоящее время люди, особенно в промышленно развитых странах, живут в среде, к которой их организм не успел адаптироваться. В результате чего КМ подвергается эволюционному давлению в сторону перехода от ранее мутуалистических отношений с организмом хозяином к более антагонистическим [12, 17, 18]. Это связано с тем, что человеческая эволюция требует значительно больше времени по сравнению с одноклеточными организмами, такими как КМ, которые эволюционируют и адаптируются к окружающей среде и внутренним состояниям гораздо быстрее (всего за 24 часа) [12, 19, 20].

В настоящее время центральная роль в обеспечении нормального функционирования, как кишечника, так и головного мозга, отводится оси мозг-кишечник-микробиота. Это взаимоотношение является двунаправленным и поддерживается через сложную сеть ЦНС, вегетативной нервной системы (ВНС), энтеральной нервной системы (ЭНС), гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНС), а также эндокринной и иммунной систем. В результате сигналы от мозга, влияют на моторные, сенсорные и секреторные функции кишечника, а сигналы и метаболиты КМ влияют на развитие, биохимию и функции мозга, определяя поведение человека [12, 21]. В многочисленных исследованиях показано, что кишечные бактерии способны самостоятельно синтезировать и высвобождать многие нейромедиаторы и нейромодуляторы или вызывать синтез и высвобождение нейрпептидов из энтероэндокринных клеток (Табл. 1). Особая роль во взаимодействии КМ с кишечником

Кишечная микробиота	Метаболиты КМ	Воздействие на функции нервной системы	Литературные ссылки
<i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>	ГАМК	Ингибирующий нейромедиатор, метаболические нарушения могут привести к тревоге и депрессии.	(Barrett et al., 2012)
<i>Streptococcus, Escherichia, enterococci, Enterococcus, Lactococcus, Lactobacillus</i>	Серотонин	Нейромедиатор, регулирующий эмоции.	(Shishov et al., 2009; Özogul, 2011)
<i>Bacillus</i>	Норадреналин	Нейромедиатор, участвующий в центральном нервном и эндокринном контроле двигательных и когнитивных процессов, памяти и эмоций.	(Tsavkelova et al., 2000; Shishov et al., 2009)
<i>Lactobacillus, Bacillus</i>	Ацетилхолин	Нейромедиатор в центральной и периферической нервной системе, контролирует когнитивные функции, особенно тесно связанные с обучением и памятью.	(Marquardt and Spitznagel 1959; Kawashima et al., 2007)

Таблица 1. Кишечные бактерии и их метаболиты, воздействующие на функции нервной системы [22].

Примечание: ГАМК: гамма-аминомасляная кислота; БА: болезнь Альцгеймера; ИР: инсулинорезистентность; КЖК: короткоцепочечные жирные кислоты.

таблица 1 (продолжение)

Кишечная микробиота	Метаболиты КМ	Воздействие на функции нервной системы	Литературные ссылки
<i>Lactobacillus, Lactococcus, Streptococcus, Enterococcus</i>	Гистамин	Регулирующий нейромедиатор: сон и когнитивные функции, связанные с ним.	(Landete et al. 2008; Thomas et al., 2012)
<i>Clostridium, C. sporogenes</i>	Индол-3-пропионовая кислота	Антиоксидант, защищающий нейроны	(Jellet et al., 1980; Bendheim et al., 2002)
<i>Bacteroides, Bifidobacterium, Propionibacterium, Eubacterium, Lactobacillus, Clostridium, Roseburia, Prevotella</i>	КЖК	Обеспечивают энергией колоноциты, регулируют функцию эндотелиальной клетки и гематоэнцефалического барьера, повышают синтез и секрецию нейротрансмиттеров, уменьшают воспаление.	(Russell et al., 2013)
Gram-negative bacteria	Эндотоксин	Индукция воспаления: высвобождает большое количество воспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.), ожирение, ИР, сахарный диабет и тесно связан с возникновением БА	(Levi et al., 2003; Wang and Quinn, 2010)
<i>Escherichia, Bacillus, Lactococcus, Lactobacillus, Streptococcus</i>	Допамин	Системная активность, болезнь Паркинсона, БА и депрессия, связанные с ней.	(Tsavkelova et al., 2000; Shishov et al., 2009; Özogul, 2011)

и ЦНС отводится короткоцепочечным жирным кислотам (КЖК), в частности, уксусной, масляной и пропионовой, которые являются ее основными метаболитами, образующимися в результате ферментации пищевых волокон [23–26]. В ряде исследований были продемонстрированы множественные защитные и регулирующие влияния КЖК на головной мозг:

1. нейропротективное воздействие и, как следствие, превенция психологических и нейродегенеративных расстройств [25, 27];
2. регулирующее действие в отношении функции регуляторных Т-клеток, отвечающих за воспаление и иммунный гомеостаз [24, 28];
3. усиление кишечного барьера за счет повышения экспрессии белков межклеточных контактов с последующим уменьшением транслокации токсинов КМ через эпителиальный барьер, что останавливает развитие системного иммунного ответа [24, 29–32];
4. регулирование доступа циркулирующих макромолекул и потенциальных нейротоксинов к мозгу за счет уменьшения проницаемости гематоэнцефалического барьера [33, 34];
5. участие в метаболизме глюкозы, регуляции аппетита и энергетическом гомеостазе [35–38]. Однако наиболее очевидной связью между КМ и психологическими заболеваниями является способность КМ регулируют метаболизм и концентрацию аминокислот, которые служат предшественниками ряда нейромедиаторов, в том числе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), серотонина, мелатонина и дофамина. Возможно, благодаря именно этой способности КМ может регулировать когнитивные процессы, настроение и поведение [39–42].

В настоящее время определенно можно говорить о трех установленных путях связи между мозгом и кишечником: нейроэндокринные, нейронные и нейроиммунные сигнальные пути [43] (рис. 1). Рассматриваются три гипотезы повре-

ждающего действия дисбиотических изменений кишечника на мозг:

1. циркуляционный путь, связанный с повышенной проницаемостью слизистой оболочки ЖКТ и системной циркуляцией микробных метаболитов, токсинов и провоспалительных факторов;
2. нейроэндокринный путь, осуществляющийся через активацию нейроэндокринных клеток, посредством действия микробных метаболитов; и
3. нервный путь, заключающийся во взаимодействии между микробиомом кишечника и вегетативной нервной системой [44].

Следует отметить, что индуцировать системное воспаление могут не только грамотрицательные бактерии и липополисахариды (ЛПС), но и другие клеточные компоненты и метаболиты КМ, а также несколько грамположительных условно-патогенных бактерий (таких как энтерококк, который часто встречается в некачественных пищевых продуктах) [45]. В одном из исследований было продемонстрировано наличие бактериального ЛПС (компонент наружной мембраны бактерий) в лизатах головного мозга, полученных из гиппокампа и верхней височной доли неокортекса головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) [46]. В другом исследовании, проведенном на 20 пациентах и 13 пациентах контрольной группы, анализ полимеразной цепной реакции образцов фекалий позволил идентифицировать последовательности генома *Clostridium spp.* специфичной для пациентов с БА. Эти последовательности кодируются для фермента, участвующего в производстве ароматических аминокислот, высокие уровни которых в головном мозге могут вызывать гибель клеток и нейродегенеративные изменения [47]. Примерно 9% от общей вариабельности микробиоты коррелирует с провоспалительными цитокинами IL-8 и IL-6, с практическим исключением из этого ряда протеобактерий [48]. Как показано в многочисленных исследованиях, именно воспалительный процесс, вызванный бактериальной инфекцией,

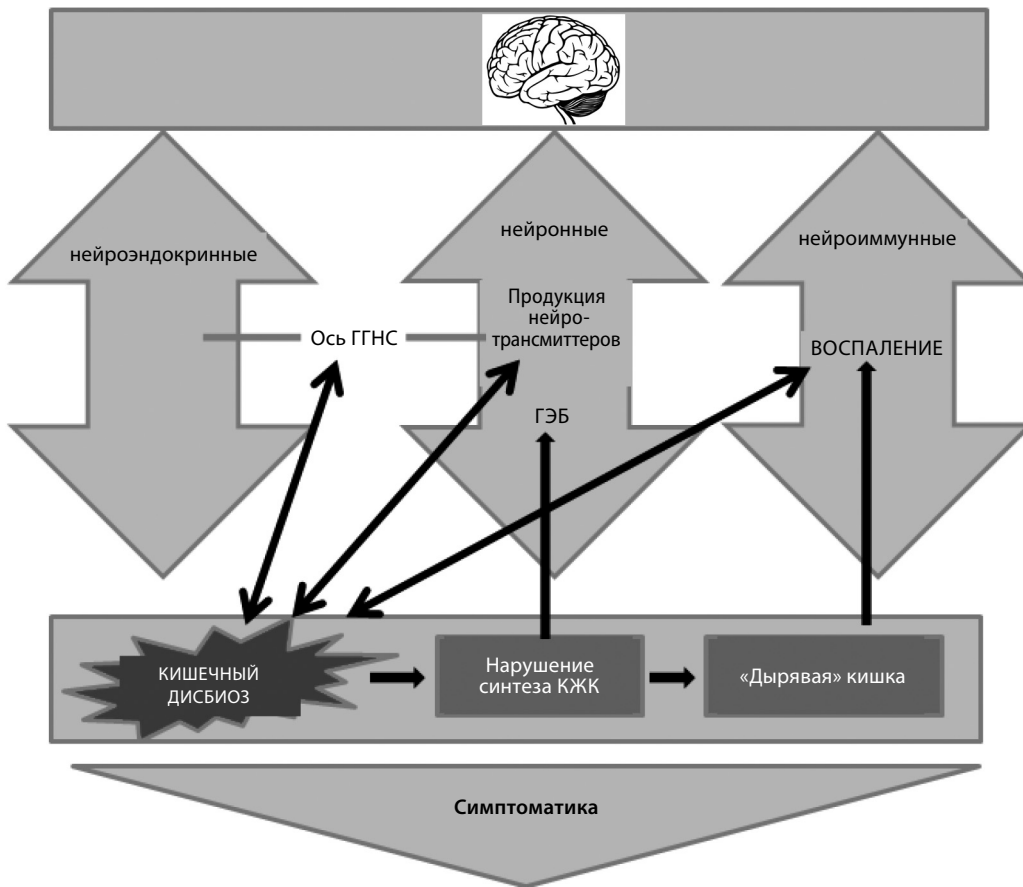


Рисунок 1. Факторы, влияющие на разнонаправленную коммуникацию между мозгом и кишечником [12].
Примечание: ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты.

может являться ключевым звеном в образовании и отложения амилоидных бляшек в паренхиме мозга, что приводит к запуску нейродегенеративного процесса. Отложение β -амилоида ($A\beta$) в стенке сосудов головного мозга вызывает периферическую воспалительную реакцию, которая, в свою очередь, усиливает воспаление мозга. На сегодняшний день, «амилоидная гипотеза» является одной из самых жизнеспособных общепринятых гипотез деменции и болезни Альцгеймера [49, 50]. В тоже время КМ является необходимой для динамического регулирования миелин-контролирующих генов (формирование жировой оболочки, которая изолирует нервные волокна) [51]. В эксперименте на мышах было показано, что при стерилизации кишечника у них развивалась демиелинизация нервных волокон, аналогичная рассеянному склерозу [52]. Надо учитывать, что кишечные бактерии, включая *Pseudomonas*, *Streptomyces*, *Staphylococcus*, *Bacillus*, в процессе своей жизнедеятельности могут сами производить функциональные амилоиды. Известно, что *Escherichia coli* продуцирует внеклеточные амилоиды, известные как волокна Керли, способствующие поверхностной адгезии, развитию биопленки и защите от антибактериальных сил хозяина [53].

Дисфункция эпителиального барьера кишечника, являющаяся неотъемлемой составляющей кишечного дисбиоза, может способствовать инвазии нейротропных веществ, включая нейротропные вирусы, нетрадиционные патогены

с прионоподобными свойствами или медленные нейротоксины [54]. Кроме того, другие цианобактериальные нейротоксины, генерируемые кишечно-резидентными цианобактериями человека, включая β -N-метиламино-L-аланин, сакситоксин и анатоксин- α , могут дополнительно способствовать развитию таких неврологических заболеваний, как боковой амиотрофический склероз, комплекса Паркинсона-деменции и болезни Альцгеймера, особенно в процессе старения [55, 56]. Показано, что пациенты с розацеа, которая, как известно, имеет наибольшую встречаемость при синдроме избыточного бактериального роста (СИБР) и эффективно купируется после его эрадикации, подвергаются повышенному риску развития деменции [57, 58]. Между кишечником и мозгом имеется и непосредственная прямая нервная связь, осуществляющаяся через блуждающий нерв, посредством стимуляции кишечными бактериями афферентных нейронов энтеральной нервной системы [59].

Имеются лишь единичные работы, где обсуждается роль нейротоксичных метаболитов бактериальной ферментации, в частности, аммиака, в генезе нейродегенеративных заболеваний [60].

Целью нашего исследования явилось изучение влияния СИБР у пациентов с синдромом диспепсии на формирование когнитивных нарушений, где одним из механизмов повреждения головного мозга рассматривалась, индуцированная КМ гипераммониемия.

Материалы и методы

В Пермском медицинском гастроэнтерологическом центре (ГАСТРОЦЕНТР) методом случайной выборки было отобрано 70 пациентов с синдромом «неуточненной диспепсии». Среди включенных в клиническое наблюдение пациентов, было 30 мужчин (42,8%) и 40 женщины (57,2%). Средний возраст составил $34,9 \pm 11$ лет. Критериями исключения являлись прием антибактериальных препаратов и пробиотиков в течение месяца до исследования, острые воспалительные заболевания билиарного тракта и поджелудочной железы, заболевания печени, инфекционные и паразитарные заболевания, онкологические, психические и другие хронические заболевания в стадии декомпенсации, беременность и лактация. В рамках диагностического алгоритма синдрома диспепсии в план обследования пациентов входила эзофагогастродуоденоскопия (Pentax ERK-3000). Всем пациентам также проводили следующие лабораторно-инструментальные исследования: общий анализ крови; биохимический анализ крови с определением аминотрансфераз, гаммаглутамилтрансферазы, общего билирубина, липидного спектра; ультразвуковое исследование печени, поджелудочной железы и желчного пузыря (Samsung sonoace x6). Для выявления синдрома избыточного

бактериального роста (СИБР), а также лактазной недостаточности, проводили водородный дыхательный тест (ВДТ) с лактозой, используя портативный анализатор водорода выдыхаемого воздуха Gastrolyzer (Bedfont Tech. Inst., Великобритания). Повышение концентрации водорода в течение 90 мин после принятия лактозы более чем на 10 ppm указывало на наличие СИБР. Уровень аммиака крови оценивался методом микродиффузии на аппарате PocketChem BA PA-4140 (Arkray, Япония). Уровень аммиака в капиллярной крови в пределах 50 мкмоль/л расценивался как вариант нормы. В рамках нейropsychологического обследования использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций, которая разработана для оценки УКН. С помощью данной шкалы оценивались следующие когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Оценка ниже 26 баллов указывала на наличие УКН или деменции.

Статистическая обработка выполнена с применением прикладных программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 6.0. Каждый больной подписал информированное согласие на участие в исследованиях.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного обследования, у 11 пациентов (15,7%) верифицирована функциональная диспепсия, преимущественно по сочетанному варианту (синдром эпигастральной боли и постпрандиальный дистресс-синдром), у остальных 59 пациентов (84,3%) с учетом морфологических критериев верифицирован хронический гастрит. Больше чем в половине случаев синдром диспепсии протекал на фоне патологии билиарного тракта, так у 44 пациентов (62,8%) была диагностирована дискинезия желчевыводящих путей. Примерно у $\frac{1}{3}$ больных (35,7%) присутствовала гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Пациенты чаще всего предъявляли жалобы на эпигастральные боли (60%), дискомфорт в животе после еды (47,1%), вздутие живота (48,6%), тошноту (37,1%), воздушную отрыжку (22,8%), изжогу (32,8%), нарушение стула, преимущественно по типу диареи (50%).

По результатам ВДТ, у 48 пациентов (68,5%) верифицирован СИБР, причем у 36 пациентов (51,4%), он протекал в сочетании с лактазной недостаточностью. Повышение аммиака в капиллярной крови выявлено у 40 пациентов (57,1%), при этом средний уровень аммиака составил $73 \pm 18,4$ мкмоль/л. В нашем наблюдении мы не выявили выраженных когнитивных нарушений у обследуемых, лишь у 5 пациентов (7,1%) диагностировано минимальное когнитивное расстройство (средний балл 25), еще у 7 пациентов (10%) – пограничное значение по Монреальской шкале оценки когнитивных функций. Корреляционный анализ не выявил достоверной зависимости между выраженностью СИБР, уровнем гипераммониемии и наличием когнитивных нарушений в общей группе респондентов (рис. 2).

Согласно задачам наблюдения все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты, имеющие СИБР (48 чел.), 2-я группа – пациенты без СИБР (22 чел.). В этих группах были проанализированы особенности диспептического синдрома, частота встречаемости гипераммониемии и когнитивных расстройств. Пациенты с СИБР имели тенденцию к более частой встречаемости синдрома боли в эпигастрии, причем с более высокой степенью его выраженности по ВАШ. Повышение аммиака в капиллярной крови также чаще встречалось в 1-й группе испытуемых. Следует отметить, что все случаи когнитивных расстройств были диагностированы в группе пациентов, имеющих СИБР, тогда как во 2-й группе – присутствовали лишь пациенты с пограничным значением когнитивных параметров. По результатам статистического анализа полученных данных мы не обнаружили достоверных изменений или значимых корреляций между изучаемыми параметрами (табл. 2). Предполагаем, что это может быть связано с особенностями: 1. проведения данного исследования: «острое», без периода наблюдения; малый объем выборки, строгие критерии исключения; 2. течения и характера СИБР у выбранной возрастной категории пациентов.

Однако, выявленная тенденция в связи «СИБР – гипераммониемия – когнитивные нарушения» позволяет предположить, что наличие СИБР может усугублять тяжесть не только имеющихся гастроэнтерологических проявлений, но и являться фактором риска гипераммониемии, а также вносить свой вклад в формирование нарушений когнитивных функций человека. Считаем целесообразным продолжить исследования в этом направлении.

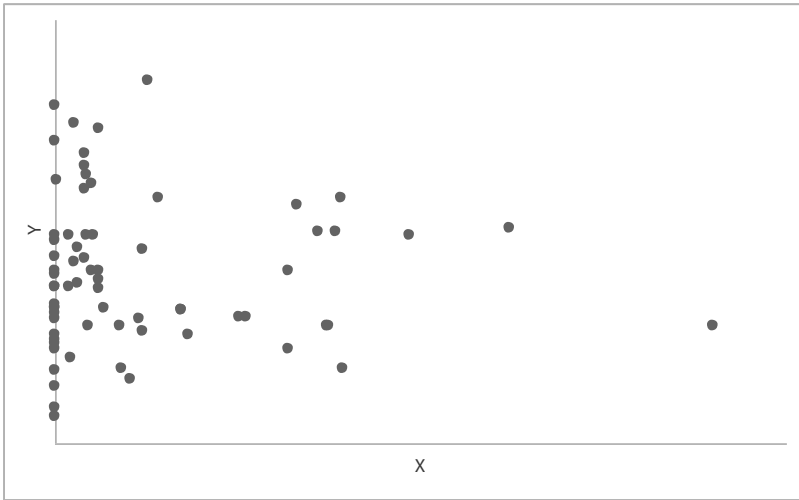
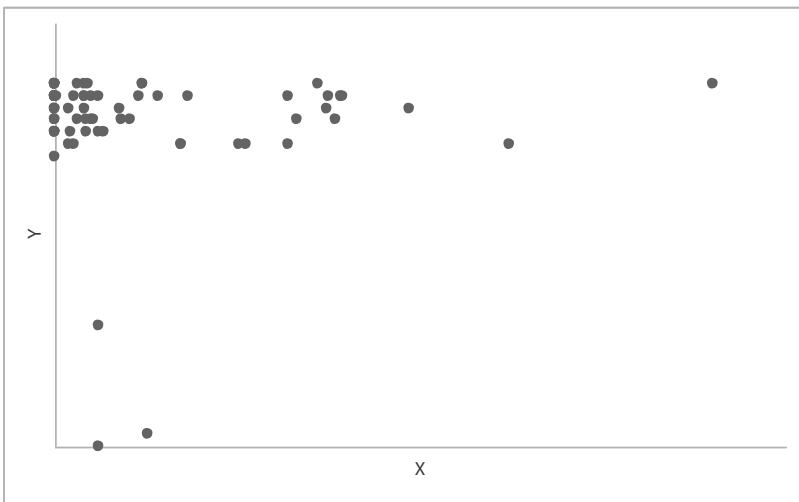


Рисунок 2.

Корреляционная взаимосвязь между СИБР, уровнями аммиака капиллярной крови и когнитивных нарушений.

Примечание:

По оси X – значения СИБР (Δ ppm), по оси Y – значение аммиака в капиллярной крови (μкмоль/л).



Примечание:

По оси X – значения СИБР (Δ ppm), по оси Y – значение оценки когнитивной функции по Монреальской шкале (баллы).

Признак	Пациенты с СИБР (n=48)	Пациенты без СИБР (n=22)	p
Возраст, лет	35,7±10,6	33,1±11,9	p>0,05
Эпигастральные боли, n (%):	33 (68,7%)	12 (54,2%)	p>0,05
Выраженность болевого синдрома по ВАШ, балл:	3,6±2,8	2,6±2,5	p>0,05
Гипераммониемия, n (%):	30 (62,5%)	9 (41,6%)	p>0,05
УКН, n (%):	5 (10,4%)	0 (0%)	p>0,05

Таблица 2.

Распределение пациентов по наличию болевого синдрома, гипераммониемии и когнитивных нарушений в группе пациентов, имеющих СИБР и без него (n=70).

Примечание:

ВАШ – визуально-аналоговая шкала; УКН – умеренные когнитивные нарушения.

Заключение

Развитие нейродегенеративных изменений головного мозга является результатом сложного многофункционального патологического процесса с безусловным участием КМ. Дальнейшие исследования того, как КМ влияет на предрасположенность к психологическим заболеваниям, будут полезны для разработки профилактических стратегий, позволяющих предупредить их рост, а также могут сыграть революционную роль в разработке эффективного лечения когнитивных нарушений. Добавление модуляции КМ к индивидуальному плану лечения может быть недостающим звеном в объяснении и противодействии тревожному

увеличению болезней, связанных с распространенными психическими расстройствами. Анализ КМ у пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ особенно важен на стадии ранних КН, еще не проявляющихся деменцией, но являющихся ее важным прогностическим фактором. Частое сочетание СИБР с КН и гипераммониемией может дать возможность по-новому взглянуть на сложную патофизиологию нейродегенеративных заболеваний, однако для подтверждения данной гипотезы требуются дальнейшие исследования с увеличением количества наблюдений и конкретизацией параметров включения и исключения.

Литература | References

- Ekusheva E. V. Cognitive impairment is a pressing interdisciplinary problem. *Rus. med. Jour.* 2018. Vol.12, no.1, pp. 32–37.
Екушева Е. В. Когнитивные нарушения – актуальная междисциплинарная проблема. *Русс. мед. журн.* – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 32–37.
- Markin S. P. Prevention and treatment of dementia. *Rus. med. Jour.* 2010, vol. 8, no.8, pp. 475–482.
Маркин С. П. Профилактика и лечение деменции. *Русс. мед. журн.* – 2010. – Т. 8, № 8. – С. 475–482.
- Zacharov V. V. Mild cognitive impairment. Diagnosis and treatment *Rus. med. Jour.* 2006, No. 9, pp. 685–689.
Захаров В. В. Умеренные когнитивные расстройства. Диагностика и лечение. *Русс. мед. журн.* – 2006. – № 9. – С. 685–689.
- Sujata R, Susan D. Dementia and Cognitive Decline. *Evidence Review*, 2014, 38 p.
- Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 2019, Vol. 18, no.1, pp. 88–106. Doi: doi: 10.1016/S1474-4422(18)30403-4
- Prince M., Bryce R., Albanese E. et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2013, 2011, Vol. 9, no.1, pp.63–75.
- Colin Pritchard, Emily Rosenorn-Lanng. Neurological deaths of American adults (55–74) and the over 75's by sex compared with 20 Western countries 1989–2010: Cause for concern. *Surgical Neurology International*, 2015, Vol. 6, no.1, pp. 123. DOI: 10.4103/2152-7806.161420
- Early-Onset Dementia and Alzheimer's Rates Grow for Younger Americans. Available at: <https://www.bcbs.com/the-health-of-america/reports/early-onset-dementia-alzheimers-disease-affecting-younger-american-adults>.
- Golomb J., Kluger A., P. Garrard, Ferris S. Clinician's manual on mild cognitive impairment. London: Science Press Ltd. 2001. 56 P.
- Petersen P, Doody R., Kurz A. et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001. Vol.58, pp.1985–1992.
- Rodríguez-Sánchez E., Mora-Simón S., Patino-Alonso M.C. et al. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurology*, 2011, Vol. 11, 147 P.
- Michael Ganci, Emra Suleyman, Henry Butt, Michelle Ball. The role of the brain–gut–microbiota axis in psychology: The importance of considering gut microbiota in the development, perpetuation, and treatment of psychological disorders. *Brain and Behavior*, 2019, Vol. 9, no.11, pp. 1–19. doi: 10.1002/brb3.1408
- Kelly J. R., Clarke G., Cryan J. F., Dinan T. G. Brain-gut-microbiota axis: Challenges for translation in psychiatry. *Annals of Epidemiology*, 2016, Vol.26, no.5, pp. 366–372. doi: 10.1016/j.annepidem.2016.02.008
- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO*, 2006, Rep 7, pp. 688–693.
- Campell, A. W. Autoimmunity and the gut. *Autoimmune Diseases*, 2014, pp. 1–12. doi: 10.1155/2014/152428
- Linneberg A., Nielsen N. H., Madsen F., Frølund L. et al. Increasing prevalence of specific IgE to aeroallergens in an adult population: Two cross-sectional surveys 8 years apart: *The Copenhagen Allergy Study. The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2000, Vol. 106, no.2, pp. 247–252. doi: 10.1067/mai.2000.108312
- Broussard J. L., Devkota S. The changing microbial landscape of Western society: Diet, dwellings and discordance. *Molecular Metabolism*, 2016, Vol. 5, no.9, pp. 737–742. doi: 10.1016/j.molmet.2016.07.007
- Gluckman P. D., Low F. M., Buklijas T., Hanson M. A., Beedle A. S. How evolutionary principles improve the understanding of human health and disease. *Evolutionary Applications*, 2011, Vol.4, no.2, pp. 249–263. doi: 10.1111/j.1752-4571.2010.00164.x
- Uyeda J. C., Hansen T. F., Arnold S. J., Pienaar J. The million-year wait for macroevolutionary bursts. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2011, Vol.108, no.38, pp. 15908–15913. doi: 10.1073/pnas.1014503108
- David L. A., Maurice C. F., Carmody R. N., Gootenberg D. B. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 2014, Vol. 505, no.7484, pp. 559–563. doi: 10.1038/nature12820
- Grenham S., Clarke G., Cryan J. F., Dinan, T. G. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Frontiers in Physiology*, 2011, no.2, 94 P. doi: 10.3389/fphys.2011.00094
- Rashad Alkasir, Jing Li, Xudong Li, et al. Human gut microbiota: the links with dementia development. *Protein & Cell*, 2017, vol. 8, P. 90–102.
- Carabotti M., Scirocco A., Maselli M. A., Severi C. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, 2015, Vol.28 no. 2, pp. 203–209.
- Smith P. M., Howitt M. R., Panikov N., Michaud M. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, Vol.341 no.6145, pp. 569–573. doi: 10.1126/science.1241165
- Bourassa M. W., Alim I., Bultman S. J., Ratan, R. R. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? *Neuroscience Letters*, 2016, Vol.625, pp. 56–63. doi: 10.1016/j.neulet.2016.02.009
- den Besten G., van Eunen K., Groen A. K., Venema K. et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of Lipid Research*, 2013, Vol.54 no.9, pp. 2325–2340. doi: 10.1194/jlr.R036012
- Sun J., Wang F., Li H., Zhang H. et al. Neuroprotective effect of sodium butyrate against cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. *BioMed Research International*, 2015, 395895 p. doi: 10.1155/2015/395895
- Hakansson A., Molin G. Gut microbiota and inflammation. *Nutrients*, 2011, Vol.3 no.6, pp. 637–682. doi: 10.3390/nu3060637
- Anderson R. C., Cookson A. L., McNabb W. C., Park Z., et al. Lactobacillus plantarum MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. *BMC Microbiology*, 2010, Vol.10, 316 P. doi: 10.1186/1471-2180-10-316
- Bischoff S. C., Barbara G., Buurman W., Ockhuizen T., et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterology*, 2014, Vol.14 no.1, 189 P. doi: 10.1186/s12876-014-0189-7
- Berkes J., Viswanathan V. K., Savkovic S. D., Hecht, G. Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: Effects on the tight junction barrier, ion transport, and inflammation. *Gut*, 2003, Vol.52 no.3, pp. 439–451. doi: 10.1136/gut.52.3.439

32. Fasano, A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: Diagnostic and therapeutic implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2012, Vol.10 no.10, pp. 1096–1100. doi: 10.1016/j.cgh.2012.08.012
 33. Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C., Anuar F. et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Science Translational Medicine*, 2014, Vol.6 no.263, 158 P. doi: 10.1126/scitranslmed.3009759
 34. Kuhne D., Jedlitschky G., Grube M., Krohn M. et al. MDR1-P-glycoprotein (ABCB1) mediates transport of Alzheimer's Amyloid- β peptides – implications for the mechanisms of A β clearance at the blood-brain barrier. *Brain Pathology*, 2007, Vol.17 no.4, pp. 347–353. doi: 10.1111/j.1750–3639.2007.00075.x
 35. Byrnes C. S., Chambers E. S., Morrison D. J., Frost, G. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *International Journal of Obesity*, 2015, Vol.39 no.9, pp. 1331–1338. doi: 10.1038/ijo.2015.84
 36. Chambers E. S., Viardot A., Psichas A., Morrison D. J. et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*, 2015, Vol. 64 no.11, pp. 1744–1754. doi: 10.1136/gutjnl-2014–307913
 37. Kondo T., Kishi M., Fushimi T., Ugajin S., Kaga, T. Vinegar intake reduces body weight, body fat mass, and serum triglyceride levels in obese Japanese subjects. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2009. Vol.73, no.8, pp. 1837–1843. doi: 10.1271/bbb.90231
 38. Morrison D. J., Preston, T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*, 2016, Vol.7 no.3, pp. 189–200. doi: 10.1080/19490976.2015.1134082
 39. Clarke G., Stilling R. M., Kennedy P. J., Stanton C. et al. Minireview: Gut microbiota: The neglected endocrine organ. *Molecular Endocrinology*, 2014, Vol.28 no. 8, pp. 1221–1238. doi: 10.1210/me.2014–1108
 40. Evrensel A., Ceylan M. E. The gut-brain axis: The missing link in depression. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 2015, Vol.13 no.3, pp. 239–244. doi: 10.9758/cpn.2015.13.3.239
 41. Jenkins T. A., Nguyen J. C., Polglaze K. E., Bertrand P. P. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients*, 2016, Vol.8 no.1, pp. 56. doi: 10.3390/nu8010056
 42. Zagajewski J., Drozdowicz D., Brzozowska I., Hubalewska-Mazgaj M. et al. Conversion L-tryptophan to melatonin in the gastrointestinal tract: The new high performance liquid chromatography method enabling simultaneous determination of six metabolites of L-tryptophan by native fluorescence and UV-VIS detection. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2012, Vol.63 no.6, pp. 613–621.
 43. Welton M. O. Current perspectives and mechanisms of relationship between intestinal microbiota dysfunction and dementia: A review. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 2018, no.8, pp. 360–381.
 44. Cattaneo A. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiology of Aging*, 2017, no.49, pp. 60–68.
 45. Gonzalez-Navajas J.M., Bellot P., Frances R., Zapater P. et al. Presence of bacterial-DNA in cirrhosis identifies a subgroup of patients with marked inflammatory response not related to endotoxin. *J Hepatol*, 2008, no.48, pp. 61–67. doi: 10.1016/j.jhep.2007.08.012
 46. Zhao Y., Jaber V., Lukiw W. J. Secretory products of the human GI tract microbiome and their potential impact on Alzheimer's disease (AD): detection of lipopolysaccharide (LPS) in AD hippocampus. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017. no.7, 318 P.
 47. Paley E. L., Merkulova-Rainon T., Faynboym A., Shestopalov V. I., Aksenoff I. Geographical distribution and diversity of gut microbial NADH: ubiquinone oxidoreductase sequence associated with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2018, Vol.61 no.4, pp. 1531–1540.
 48. Biagi E., Nylund L., Candela M., Ostan R. et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One*. 2010, no.5, 0010667 P. doi: 10.1371/journal.pone.0010667
 49. Balin B. J., Hudson A. P. Etiology and pathogenesis of late-onset Alzheimer's disease. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2014, no.14, pp. 013–0417. doi: 10.1007/s11882–013–0417–1
 50. Lobzin V. Y., Kolmakova K. A., Emelin A. Y. A new look at the pathogenesis of Alzheimer's disease: current understanding of amyloid clearance. *Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2018, no.2, pp. 22–28. doi: 10.31363/2313–7053–2018–2–22–28
- Лобзин В. Ю., Колмакова К. А., Емелин А. Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии*, 2018, no.2, С. 22–28. doi: 10.31363/2313–7053–2018–2–22–28
51. Hoban A. E., Stilling R. M., Ryan F. J., Shanahan F. et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry*, 2016, no.5, 42 P.
 52. Lee Y. K., Menezes J. S., Umesaki Y., Mazmanian S. K. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, no.1, pp. 4615–4622. doi: 10.1073/pnas.1000082107
 53. Schwartz K., Boles B. R. Microbial amyloids—functions and interactions within the host. *Curr Opin Microbiol*, 2013, no.16, pp. 93–99. doi: 10.1016/j.mib.2012.12.001
 54. Hawkes C. H., Del Tredici K., Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2007, no.33, pp. 599–614. doi: 10.1111/j.1365–2990.2007.00874.x
 55. Brenner SR. Blue-green algae or cyanobacteria in the intestinal micro-flora may produce neurotoxins such as Beta-N-Methylamino-L-Alanine (BMAA) which may be related to development of amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and Parkinson-Dementia-Complex in humans and Equine Motor Neuron Disease in Horses. *Med Hypotheses*, 2013, no.80, 103 P. doi: 10.1016/j.mehy.2012.10.010
 56. Tran L., Greenwood-Van Meerveld B. Age-associated remodeling of the intestinal epithelial barrier. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, no.68, pp. 1045–1056. doi: 10.1093/gerona/glt106
 57. Parodi A., Paolino S., Greco A., Drago F. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenter Hepatol*, 2008, no.6, P. 759–764. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.054
 58. Nursing-Standard Evidence suggests rosacea may be linked to Parkinson's and Alzheimer's disease. *Nursing Standard*, 2016, Vol.30 no.39, 14 P.
 59. Forsythe P., Bienenstock J., Kunze W. A. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv Exp Med Biol*, 2014, no.817, pp. 115–133. doi: 10.1007/978–1–4939–0897–4_5
 60. Galland L. The gut microbiome and the brain. *J Med Food*, 2014, no.17, pp. 1261–1272. doi: 10.1089/jmf.2014.7000