

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА: СОСТАВ И СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Шиповская А. А., Дуданова О. П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет».

INTESTINAL MICROBIOTA IN CROHN'S DISEASE: THE COMPOSITION AND CONNECTION WITH THE CLINICAL COURSE OF THE DISEASE

Shipovskaya A. A., Dudanova O. P.

Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Petrozavodsk state University"

Шиповская А. А. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Дуданова О. П. — профессор, д. м. н., заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Шиповская

Анастасия Андреевна

Shipovskaya Anastasiya A.

Nostrick@inbox.ru

Резюме

Целью данного исследования явилась оценка состава кишечной микробиоты и ее влияния на клиническое течение болезни Крона (БК).

Материалы и методы. Обследовано 34 больных БК: женщин — 28 (79,1%), мужчин — 6 (21,0%), в возрасте $37,07 \pm 13,58$ года (18–68). Терминальный илеит выявлялся — у 18 (52,94%), илеоколит — у 13 (38,24%), колит — у 3 (8,82%) больных. Легкая степень БК отмечалась у 2 (5,88%) больных, среднетяжелая — у 12 (35,3%) и тяжелая — у 20 (58,82%) больных. Верифицировалась БК на основании традиционных клинических, лабораторных, инструментальных, гистологических данных. Состав микробиоты оценивался методом масс-спектрометрии и газовой хроматографии цельной крови.

Результаты. У всех пациентов выявлялся дефицит Bifidobacterium, Lactobacillus, избыточное содержание многих бактерий типа Firmicutes (Eubacterium, Cl. perfringens, Cl. difficile, Staphylococcus, Bacillus cereus), бактерий типа Proteobacterium (H. pylori), Bacteroides (B. fragilis), Actinobacteria (Nocardia). Отмечалась достоверная связь между степенью тяжести БК и уровнем следующих бактерий: Cl. difficile ($r=0,53$, $p=0,02$), Lactobacillus ($r=-0,91$; $p=0,01$); между протяженностью поражения кишечника и уровнем Bacillus cereus ($r=0,87$; $p=0,03$), Eubacterium ($r=0,49$, $p=0,04$), Lactobacillus ($r=-0,52$, $p=0,02$).

Выводы: При болезни Крона выявлен дисбаланс в составе бактерий типа Firmicutes, Actinobacteria и Proteobacteria — увеличение числа Eubacterium, Cl. perfringens, Cl. difficile, H.pylori при дефиците Bifidobacterium, и Lactobacillus.

Показатели тяжести течения болезни Крона в большей степени зависели от уровня бактерий типа Firmicutes — степень активности болезни Крона прямо коррелировала с числом Eubacterium, Cl. difficile, и обратно коррелировала с числом облигатной флоры; а протяженность поражения кишечника прямо коррелировала с уровнем Bacillus cereus и Eubacterium.

Клиническое течение БК зависело не только от наличия условнопатогенной флоры, но и от недостатка комменсальных бактерий.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 136 (12): 49–54

Summary

The aim of our study was to estimate the intestinal microbiota composition and its impact on the clinical course of Crohn's disease (CD).

Materials and methods. The study involved 34 patients with CD: women — 28 (79.1%), man — 6 (21.0%), aged $37,07 \pm 13,58$ years (18–68). Terminal ileitis detected — in 18 (52.94%), Ileocolitis — 13 (38.24%), colitis — in 3 (8.82%) patients. Mild CD was observed in 2 (5.88%) patients, moderate — in 12 (35.3%) and severe CD — in 20 (58.82%) patients. CD was diagnosed by using traditional clinical, laboratory, instrumental, histological data. Microbiota composition was evaluated by gas chromatography and mass-spectrometry of whole blood.

Results. Deficiency of Bifidobacterium, Lactobacillus, excessive content of Firmicutes phylum (Eubacterium, Cl. Perfringens, Cl. Difficile, Staphylococcus, Bacillus cereus), bacteria of Proteobacterium (H. pylori), Bacteroides (B. fragilis), Actinobacteria (Nocardia) were observed in CD patients. There was significant correlation between the CD severity and the level of following bacteria: Cl. difficile ($r = 0.53$, $p = 0.02$), Lactobacillus ($r = -0.91$; $p = 0.01$); between the length of the intestinal lesions and the level of Bacillus cereus ($r = 0.87$; $p = 0.03$), Eubacterium ($r = 0.49$; $p = 0.04$), Lactobacillus ($r = -0.52$; $p = 0.02$).

Conclusion. A dysbiosis was revealed in Crohn's disease in the composition of Firmicutes bacteria, Actinobacterium and Proteobacterium: increasing the number of Eubacterium, *Cl. Perfringens*, *Cl. Dificile*, *H.pylori* with a deficit of Bifidobacterium and Lactobacillus.

Indicators of CD severity were more dependent on the level of Firmicutes bacteria — the degree of CD activity directly correlated with the number of Eubacterium, *Cl. difficile*, and inversely correlated with the number of obligate flora; and the extent of intestinal lesions directly correlated with the level of *Bacillus cereus* and Eubacterium.

The CD clinical course was depended not only on the presence of conditionally pathogenic flora, but also on a lack of commensal bacteria.

Key words: intestinal microbiota, Crohn's disease, gas chromatography, mass-spectrometry.

Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 136 (12): 49–54

Одной из главных причин развития воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в частности болезни Крона (БК), является изменение кишечной микробиоты, снижение ее разнообразия, перераспределение в представителях Firmicutes и Bacteroides, избытие условнопатогенной и патогенной флоры, и нарушение ее взаимодействия с мукозоассоциированной иммунной системой кишечника [1, 2, 3, 4, 5]. Токсины и ферменты бактерий способны повреждать муцин, нарушать структуру энтероцитов и межклеточные контакты, приводя к повреждению слизистого и эпителиального барьера, к проникновению бактериальных антигенов в собственную пластинку. Там чужеродные белки микроорганизмов распознаются антиген-презентирующими клетками, которые запускают иммунно-воспалительный процесс, особенно у лиц с генетической предрасположенностью — с дефектами иммунной защиты и регуляции [5]. Кроме изменения количественного состава микробиоты при БК, выявляют нарушение функциональных свойств бактерий и сигнальных бактериальных белков [6].

Для оценки комбинированного состава микробиоты исследователи используют различную методологию и разные субстраты (кал, кровь, слизистую кишечника), в связи с чем результаты исследования существенно отличаются, их бывает трудно сопоставлять и интерпретировать, и до сих пор нет однозначного понимания роли микробиоты при болезни Крона.

Большинство исследователей отмечают при БК снижение биоразнообразия микробной флоры, дефицит Firmicutes и избыток Bacteroides, Gammaproteobacteriaceae, Fusobacteria [7, 8, 9]. Другие

авторы не находят уменьшения разнообразия флоры при БК, но выявляют связь развития БК с некоторыми бактериями: Bacteroides, Enterobacteriaceae, Clostridia, Hemophilus, Fusobacteria [10]. Особую этиопатогенетическую роль при БК отводят адгезивно-инвазивной *E. Coli*, которую находят в избытке как в кале, так и в слизистой кишечника [9, 11]. В отношении некоторых бактерий, в частности это касается *Faecalibacterium prausnitzii*, существуют прямо противоположные мнения: с одной стороны, выявляют ее протективное действие при БК, а с другой, казуативное, агрессивное [12, 13].

Одни исследователи выявляют четкую зависимость рецидивирующего течения БК от дефицита микробного разнообразия и избыточного роста определенных видов бактерий (Clostridia, Bacteroides vulgatus, Echerichia coli, Enterobacteriaceae, Pasteurellaceae, Veillonellaceae, Fusobacteriaceae) и находят взаимосвязь между уровнем этих бактерий и индексом тяжести БК [10, 13, 14, 15]. Другие авторы выявляют преобладание Proteobacteria и не находят зависимости микробиоты подвздошной кишки от распространенности и выраженности эндоскопических и гистологических признаков воспаления, обнаруживают одинаковый микробный состав в воспаленных и неизмененных участках кишки [16].

Таким образом, многие этиопатогенетические механизмы и клинические особенности БК, связанные с микробиотой кишечника, остаются невыясненными, и данная проблема сохраняет свою актуальность.

Целью данного исследования являлась оценка состава кишечной микробиоты и ее влияния на клиническое течение болезни Крона.

Материалы и методы

Обследовано 34 больных БК: женщин — 28 (82,4%), мужчин — 6 (17,6%), в возрасте $37,07 \pm 13,58$ года (18–68). У большинства выявлялся терминальный илеит — у 18 (52,9%), илеоколит — у 13 (38,2%) и колит — у 3 (8,8%) больных. Диагноз устанавливался на основании клинических данных, результатов лабораторного и инструментального исследования. Выполнялась фиброколоноскопия, илеоскопия, фиброгастродуоденоскопия, гистологическое исследование биоптатов слизистой тонкой и толстой кишки, рентгенологическое исследование толстой и тонкой

кишки, части больным выполнялась мультиспиральная компьютерная томография кишечника с контрастированием и гидро-МРТ. У 4 (11,8%) пациентов оценивались структурные макроскопические и морфологические изменения тонкой и толстой кишки, удаленной во время оперативного вмешательства по поводу стриктурирующей и пенетрирующей болезни Крона и у 3 (8,8%) больных, умерших от болезни Крона, оценивался аутопсийный материал.

Степень тяжести БК определялась согласно критериям Общества по изучению ВЗК при Ассоциации

колопроктологов России [17]. Согласно указанным критериям у 2 (5,9%) пациентов выявлялась лёгкая степень БК, у 12 (35,3%) — среднетяжёлая и у 20 (58,8%) — тяжёлая степень БК.

Оценка кишечной микрофлоры осуществлялась методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии цельной крови [18]. Данный метод основан на количественном определении маркерных веществ микроорганизмов в цельной крови — жирных кислот, альдегидов, спиртов и стероидов. Он позволяет количественно определить около 60 клинически значимых микроорганизмов разных таксонов. Уровень бактерий у пациентов сравнивался с верхней нормой содержания бактерий у здоровых лиц, которая была определена авторами

данного метода и указывалась на бланках исследований (рис. 1).

У обследованных пациентов не отмечалось признаков поражения слизистой ротовой полости, верхних дыхательных путей, органов мочеполовой системы и кожи, которые бы могли повлиять на результаты оценки микробиоты по цельной крови. Были исключены из исследования пациенты с глютеновой энтеропатией, инфекционным и антибиотикоассоциированным колитом.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета Statistica 6. Для оценки взаимосвязей рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Достоверность оценивалась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У больных БК отмечалось значительное снижение представителей нормальной микрофлоры — *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* (табл. 1). Такое состояние выявляют при ВЗК практически все исследователи. Уменьшение числа облигатных микроорганизмов вызывает снижение колонизационной резистентности слизистой кишечника и способствует росту патогенной и условнопатогенной флоры. Уровень *Propionobacterium* очень незначительно превышал таковой у здоровых лиц. Данные бактерии обладают антагонистическими свойствами по отношению к болезнетворной флоре, снижая pH среды кишечника, и некоторые их

виды даже оказывают противовоспалительный эффект при колитах [19]. Возможно, увеличение числа *Propionobacterium* у обследованных пациентов имело компенсаторный, саморегуляторный и защитный характер.

При анализе родового разнообразия микрофлоры обследуемых пациентов выявлено, что у них отсутствовали около 10–12 представителей микрофлоры, обнаруживаемых данным методом у здоровых доноров, преимущественно относящиеся к типам Firmicutes (*Peptostreptococcus anaerobes*, *Bacillus megaterium*, *Enterococcus*), Proteobacteria (*Campylobacter mucosalis*),

№ Микроорганизм	Проба	Норма	Аэробные лактобактерии	к/гт × 10 ⁴	к/гт × 10 ⁴
Колон. бактерии кориниферус	к/гт × 10 ⁴	к/гт × 10 ⁴	33 <i>Actinomyces</i>	0	0
1 <i>Streptococcus</i> spp.	0	249	34 <i>Actinomyces viscosus</i>	572	206
2 <i>Streptococcus</i> <i>Ruminococcus</i>	283	585	35 <i>Actinomyces</i> 10M14	0	309
3 <i>Streptococcus mitis</i> (анаэробный)	167	121	36 <i>Pseudomonas</i>	1	7
4 <i>Staphylococcus</i>	89	72	37 <i>Streptomyces</i>	0	65
5 <i>Staphylococcus intermedius</i>	231	314	38 <i>Rhodococcus</i>	50	20
6 <i>Bacillus megaterium</i>	0	0	39 <i>Actinomyces</i>	0	0
7 <i>Bacillus tetani</i>	0	0	40 <i>Nocardia asteroides</i>	364	201
8 <i>Lactococcus</i>	0	428	Энтеробактерии и энтерококки	к/гт × 10 ⁴	к/гт × 10 ⁴
9 <i>Corniform CDC group XX</i>	100	102	41 <i>cm. Enterobacteriaceae (E. coli и др.)</i>	0	0
Анаэробы	к/гт × 10 ⁴	к/гт × 10 ⁴	42 <i>Campylobacter mutans</i>	0	0
10 <i>Eubacterium</i>	73	31	43 <i>Helicobacter pylori</i>	0	0
11 <i>Eubacterium limosum</i> (group A)	163	169	44 <i>Enterococcus</i>	0	84
12 <i>Eubacterium Cl. Clostridium</i>	49738	2713	Грибы (-) патоген	к/гт × 10 ⁴	к/гт × 10 ⁴
13 <i>Clostridium 12 Group</i>	0	0	45 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0
14 <i>Clostridium ramosum</i>	1245	980	46 <i>Acinetobacter</i>	4	0
15 <i>Clostridium propionum</i>	0	25	47 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0
16 <i>Clostridium histolyticum</i>	0	0	48 <i>Ascaligenes</i>	14	19
17 <i>Clostridium perfringens</i>	12	12	49 <i>Porphyromonas</i>	0	0
18 <i>Clostridium coccooides</i>	16	16	50 <i>Flavobacterium</i>	0	0
19 <i>Clostridium difficile</i>	1698	141	Грибы	к/гт × 10 ⁴	к/гт × 10 ⁴
20 <i>Bacteroides hypermegas</i>	0	0	51 <i>Candida</i>	135	194
21 <i>Bacteroides fragilis</i>	0	0	52 <i>Mixt грибов, хламидиоз</i>	0	104
22 <i>Bacteroides rumicoides</i>	0	0	53 <i>Mixt грибов, трихомона</i>	1098	138
23 <i>Propionibacterium</i>	0	0	Грибы	к/гт × 10 ⁴	к/гт × 10 ⁴
24 <i>Propionibacterium freudenreichii Cl. sub</i>	1542	1281	54 <i>Herpes</i>	1778	480
25 <i>Propionibacterium jensenii</i>	7	122	55 <i>Энтеровирус-Бит</i>	0	233
26 <i>Propionibacterium acidum</i>	0	60	56 <i>Иммунорегулятор</i>	0	0
27 <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 18623	0	0	Хламидии	к/гт × 10 ⁴	к/гт × 10 ⁴
28 <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17942	0	15	57 <i>Chlamidia trachomatis</i>	0	0
29 <i>Prevotella</i>	33	52	Общая микробная нагрузка	24310	16759
30 <i>Fusobacterium</i> <i>Histomonas</i>	3	2			
31 <i>Lactobacillus</i>	2210	4309			
32 <i>Bifidobacterium</i>	1773	5667			

Рисунок 1.

Пример бланка результатов масс-спектрометрии и газовой хроматографии цельной крови пациента с указанием границ нормы исследуемых микроорганизмов.

Таблица 1
Содержание представителей нормальной микрофлоры кишечника при болезни Крона (M±m)

Бактерии	Содержание в норме (верхняя граница), кл/г ×10 ⁵	Содержание при болезни Крона, кл/г ×10 ⁵	Изменение по сравнению с нормой, во сколько раз
Lactobacillus	4339	1745,6±606,87	↓ 2,49
Bifidobacterium	5067	1430,4±284,97	↓ 3,54
Propionibacterium freundenreihii	1281	1763,0±489,25	↑ 1,38
Propionibacterium jensenii	122	141,2±72,39	↑ 1,16
Lactococcus	428	744,2±471,49	↑ 1,74
Clostridium propionicum	23	53,2±33,63	↑ 2,3

Таблица 2
Содержание некоторых представителей патогенной и условнопатогенной флоры при болезни Крона (M±m)

Бактерии	Содержание в норме (верхняя граница), кл/г ×10 ⁵	Содержание при болезни Крона, кл/г ×10 ⁵	Превышение нормы, во сколько раз
Ruminococcus	385	1042,8±515,11	2,7
Staphylococcus	72	166,4±48,55	2,31
Eubacterium	31	289,8±8,25	9,32
Eub. lentum	169	318,6±160,29	1,88
Clostridium perfringes	12	54,2±27,05	4,53
Clostridium difficile	141	563,8±292,62	3,99
Bacteroides fragilis	0	3,2±3,7	3
Nocardia	201	484,0±75,23	2,4
Helicobacter pylori	0	3,1±2,24	3,5
Bacillus cereus	0	1,2±0,2	1,2

Таблица 3
Корреляционные взаимосвязи некоторых представителей кишечной микробиоты с основными показателями тяжести течения болезни Крона

Показатель	Бактерии	r	p
Степень тяжести болезни Крона	Cl. difficile	0,53	0,02
	Eubacterium	0,49	0,015
	Lactobacillus	-0,61	0,01
Протяжённость поражения кишечника	Bacillus cereus	0,67	0,02
	Eubacterium	0,49	0,016
	Lactococcus	-0,79	0,018
	Lactobacillus	-0,52	0,01

Bacteroides (Flavobacterium, Bacteroides ruminicola) и Actinobacteria. Об уменьшении экологического микробного биоразнообразия при БК пишут и другие авторы [1–7].

Содержание всех представителей патогенных бактерий (ПБ) и условнопатогенных бактерий (УПБ) у пациентов БК превышало норму, и большинство из них принадлежало к типу Firmicutes (табл. 2). Особенно высоким был уровень микроорганизмов класса Eubacterium и Clostridium perfringes, в меньшей степени было повышено содержание других клостридий — Cl. difficile, Ruminococcus, а также Bacteroides fragilis (тип Bacteroides), Nocardia (тип Actinobacteria), Staphylococcus и Eubacterium lentum (Firmicutes), выявлялись Helicobacter pylori (Proteobacteria) и Bacillus cereus (Firmicutes), в норме отсутствующие у здоровых лиц. Такое увеличение условнополезных бактерий (Lactococcus, Clostridium propionicum) и условнопатогенных (Actinobacteria, Proteobacteria) бактерий несомненно могло способствовать увеличению антигенной нагрузки на мукозоассоциированную лимфоидную ткань кишечника и индуцировать иммуновоспалительный процесс.

В то же время полученные результаты противоречили некоторым литературным данным

о дефиците Firmicutes и Bacteroidetes при БК [7, 8, 9]. Kang с соавт. [7] при молекулярногенетическом исследовании бактерий в фекалиях выявили дефицит Eubacterium, Bacterium fragilis, Ruminococcus и избыток Enterococcus, E coli у пациентов БК по сравнению со здоровыми лицами. В то же время многие авторы, включая Kang, нашли увеличение Cl. difficile при БК [7, 9, 14], но уменьшение уровня других видов Clostridia (leptum, coccoides) [20]. Хорошо известны патогенные свойства Cl. difficile — ее токсины способны вызывать тяжелое некротическое повреждение энтероцитов, нарушать целостность эпителиального кишечного барьера и индуцировать выраженный воспалительный процесс в слизистой кишечника.

Большинством исследователей при БК отмечается пониженное содержание и уменьшение разнообразия бактерий типа Firmicutes, к которым относятся Eubacterium, Clostridium, Lactobacillus [7, 8, 16]. В то же время патогенные грамотрицательные штаммы из Gammaproteobacteriae, Fusobacteriae, Enterobacteriae, E coli, с которыми часто ассоциирована БК [8, 10, 16], не обнаруживались среди наших пациентов БК.

У обследованных больных отмечалось увеличение числа H. pylori — представителя Proteobacteria,

хотя у них не было клинических и эндоскопических признаков поражения желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. Информация в литературе о роли *H. pylori* в патогенезе ВЗК неоднозначна. Большинство авторов сообщают о протективной роли данной бактерии при аутоиммунных заболеваниях кишечника [21]. В тоже время данная бактерия, вызывая воспаление и повышение проницаемости слизистой желудка и кишечника, может способствовать абсорбции микробных антигенов и инициировать иммуновоспалительный процесс в кишечнике [22]. Требуются дальнейшие исследования на большем клиническом материале для определения потенциальной связи между *H.pylori* и ВЗК. Выявлялся среди наших пациентов избыточный рост *Nocardia* — бактерии типа *Actinetobacteria*, с которыми многие исследователи также связывают развитие болезни Крона [6].

Для оценки роли различных представителей композитной кишечной флоры в патогенезе и клиническом течении БК был проведён корреляционный анализ между содержанием бактерий и показателями тяжести данного заболевания. При этом выявлена достоверная позитивная связь между степенью тяжести БК и уровнем *Cl. difficile* ($r=0,53$, $p=0,02$), *Eubacterium* ($r=0,49$, $p=0,015$) и обратная связь с уровнем *Lactobacillus* ($-0,61$, $p=0,01$) (табл. 3). Зависимость тяжести БК от уровня *Cl. difficile* отмечают и другие исследователи [7, 10].

Отмечалась взаимосвязь между составом микрофлоры и протяженностью поражения кишечника при БК. Так, при избытке *Bacillus cereus* и *Eubacterium* и дефиците *Lactococcus* и *Lactobacillus* увеличивалась распространенность воспалительного процесса в кишечнике (табл. 3). Хотя большинство упомянутых

бактерий относится к условно позитивным и нормальным представителям кишечной микробиоты, но в условиях избыточной и агрессивной местной иммунной реактивности, характерной для воспалительных заболеваний кишечника, повышенной проницаемости измененной слизистой кишечника они могут проявлять свои патогенные свойства и способствовать прогрессированию болезни Крона.

Таким образом, несмотря на имеющийся кишечный дисбиоз, характеризующийся наличием широкого спектра бактерий различных таксонов, тяжесть клинического течения БК определялась в большей степени изменением состава комменсальных кишечных бактерий — дефицитом *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и избытком *Eubacterium* и в меньшей степени — *Cl. Perfringes*, *difficile*. Это свидетельствовало о значительной патогенетической роли нарушенного иммунного ответа на компоненты облигатной, а не только патогенной кишечной микробиоты у обследованных пациентов с болезнью Крона.

Результаты нашего исследования во многом отличались от данных вышеупомянутых иностранных авторов. Это могло быть связано не только с особенностями кишечной микробиоты обследованных пациентов, но и с ограниченными возможностями метода ГХ–МС, который позволяет определить около 60 видов клинически значимых бактерий. Другие исследователи использовали молекулярно-генетические способы идентификации микрофлоры в фекалиях и слизистой кишечника, которые способны обнаружить несколько сотен видов бактерий. Необходимо учитывать разрешающие способности применяемых методов, которые могут существенно влиять на результаты анализа кишечной микробиоты у больных БК.

Выводы

При болезни Крона выявлен дисбаланс в составе бактерий типа *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria* — увеличение числа *Eubacterium*, *Cl. perfringes*, *Cl. difficile*, *H.pylori* при дефиците *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*.

Показатели тяжести течения болезни Крона в большей степени зависели от уровня бактерий типа *Firmicutes* — степень активности болезни

Крона прямо коррелировала с числом *Eubacterium*, *Cl. difficile*, и обратно коррелировала с числом облигатной флоры; а протяженность поражения кишечника прямо коррелировала с уровнем *Bacillus cereus* и *Eubacterium*.

Клиническое течение БК зависело не только от наличия условнопатогенной флоры, но и от недостатка комменсальных бактерий.

Список литературы

1. Парфенов А. И. Болезнь Крона // Парфенов А. И. Энтерология. — Москва: Триада-Х, 2002. — 744 с.
2. Fiocchi C. Inflammatory bowel diseases pathogenesis: where are we? // J. Gastroenterol. and Hepatol. — 2015. — Vol 30 (№ 1). — P. 12–18.
3. Маев И. В., Андреев Д. Н., Ракитина Д. В., Байкова Ю. П. Роль дефектов аутофагии и значение адгезивно-инвазивных *Escherichia coli* в генезе болезни Крона // РЖГТК. — 2015. — № 3. — С. 61–69.
4. Осипов Г. А., Парфенов А. И., Верховцева Н. В. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хромато-масс-спектрометрическим методами // Эксп. и Клин. Гастроэнтерология. — 2003. — Т. 4. — С. 59–67.
5. Jostins L., Ripke S., Weersma R. K. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease // Nature. — 2012. — Vol. 491. — P. 119–124.
6. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // Nature. — 2010. — Vol. 464. — P. 59–65.
7. Kang S., Denman S. E., Morrison M. et al. Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn's disease patients as revealed by a custom phylogenetic microarray // Inflamm. Bowel Dis. — 2010. — Vol. 16. — P. 2034–2042.

8. Andoh A., Imaeda H., Aomatsu T. *et al.* Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis // *J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 46. — P. 479–486.
9. Morgan X. C., Tickle T. L., Sokol H. *et al.* Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment // *Genome Biol.* — 2012. — Vol. 13. — P. R79.
10. Gevers D., Kugathasan S., Denson L. A. *et al.* The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease // *Cell Host Microbe.* — 2014. — Vol. 15. — P. 382–392.
11. Маев И. В., Андреев Д. Н., Ракитина Д. В. и др. Болезнь Крона и адгезивно-инвазивные *Escherichia coli*: патогенетические параллели // *Consilium medicum.* — 2015. — Т. 17 (12). — С. 40–43.
12. Hansen R., Russell R. K., Reiff C. *et al.* Microbiota of de-novo pediatric IBD: increased *Faecalibacterium prausnitzii* and reduced bacterial diversity in Crohn's but not in ulcerative colitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 1913–1922.
13. Fujimoto T., Imaeda H., Takahashi K. *et al.* Decreased abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* in the gut microbiota of Crohn's disease // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 28. — P. 613–619.
14. Manichanh C., Borrueal N., Casellas F. *et al.* The gut microbiota in IBD // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 9. — P. 599–608.
15. Manichanh C., Rigottier-Gois L., Bonnaud E. *et al.* Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomics approach // *Gut.* — 2006. — Vol. 55. — P. 205–211.
16. Haberman Y., Tickle T. L., Dexheimer P. J. *et al.* Pediatric Crohn disease patients exhibit specific ileal transcriptome and microbiome signature // *J. Clin. Invest.* — 2014. — Vol. 124. — P. 3617–3633.
17. Белоусова Е. А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона // *Фарматека.* — 2009. — № 13. — С. 38–44.
18. Осипов Г. А., Родионов Г. Г. Применение метода масс-спектрометрии микробных маркеров в клинической практике // *Лабораторная диагностика.* — 2013. — № 2. — С. 68–73.
19. Plé C., Richoux R., Jardin J., Nurdin M. *et al.* Single-strain starter experimental cheese reveals anti-inflammatory effect of *Propionibacterium freudenreichii* CIRM BIA 129 in TNBS-colitis model // *Journal of Functional Foods.* — 2015. — Vol. 18 (A). — P. 575–585.
20. Gophna U., Sommerfeld K., Gophna S. *et al.* Differences between tissue-associated intestinal microfloras of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis // *Journal of Clinical Microbiology.* — 2006. — Vol. 44 (11). — P. 4136–4141.
21. Yu Q., Zhang S., Li L. *et al.* Enterohepatic *Helicobacter* Species as a Potential Causative Factor in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. // *Medicine (Baltimore).* 2015. — 94 (45): e1773.
22. Papamichael K., Konstantopoulos P., Mantzaris G. J. *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: is there a link? // *World J Gastroenterol.* 2014. — 20, № 21. — P. 6374–85.