

Взаємозв'язок порушення кишкового мікробіоценозу і захворювань дуодено-панкреато-біліарної зони та принципи патогенетичного лікування

І. Дегтярьова, Г.В.Осьодло, І.М. Скрипник,

Є.П.Вакуленко, В.П.Петренко

Українська військово-медична академія (Київ)

Українська медична стоматологічна академія (Полтава)

Обласна клінічна лікарня (Київ)

Нормальні мікробіоценози людини і тварин останнім часом прийнято розглядати як своєрідну мікроекологічну систему, виконуючу і регулюючу ряд життєво важливих функцій організму господаря. Спостереження, які підтверджують роль нормальної мікрофлори в забезпеченні здоров'я, до теперішнього часу викликають значний інтерес.

До позитивних функцій нормальної мікрофлори відносять:

1. Забезпечення колонізаційної резистентності організму, основним механізмом якої є активація імунної системи.

2. Синтетична функція, тобто здатність бактерій синтезувати необхідні організму біологічно активні речовини, такі як вітаміни, гормони, антибіотики.

3. Детоксикація екзогенних і ендогенних субстратів і метаболітів.

4. Обмінна функція, тобто участь бактерій у метаболізмі білків, вуглеводів, ліпідів, нуклеїнових кислот, жовчних кислот та інших життєвоважливих речовин.

5. Морфокінетична дія і підсилення фізіологічної активності шлунково-кишкового тракту.

Відомо, що дисбактеріоз кишечника дуже часто виникає при пероральному прийомі антибіотиків широкого спектру дії. Однак, згідно з сучасними розробками, мікробіологічні зміни можуть бути індуковані різноманітними факторами довкілля: фізичними, хімічними, біологічними, соціальними. Порушення кишкового мікробіоценозу у великому відсотку випадків супроводжує функціональні та запальні захворювання кишок:

синдром подразненої товстої кишки з діареєю і обстипацією, хронічні ентероколіти, дифузні неспецифічні запальні захворювання товстої кишки - неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона [3-5]. Дисбактеріоз кишечника часто супроводжується дискінетичним синдромом і фізико-хімічною стадією холестеринового калькульозу, що в подальшому може призводити до сутрансформації у хірургічну стадію жовчно кам'яної хвороби. Порушення мікроекології товстої кишки з переважанням росту "шкідливої" протеолітичної флори (*Escherichia coli*, *Bacteroides*, *Staphylococcus*, *Clostridium*) над "корисною" сахаролітичною флорою (*Lactobacillus bifidus*, *Lactobacillus acidophylus*, *Streptococcus faecalis*) призводить до підвищення активності 7-а-гідроксилази кишкової мікрофлори, оскільки превалює лужний рН середовища товстої кишки, що супроводжується інтенсифікацією утворення із первинних жовчних кислот (холевої та хенодезоксіхолевої) вторинних жовчних кислот (дезоксіхолевої і, особливо, літохолевої). Останні, по-перше, канцерогенні по відношенню до дистальних відділів товстої кишки, по-друге, активно всмоктуються в кров, включаючись в ентерогепатичну циркуляцію і у підвищеній кількості входять в загальний фонд міхурової жовчі. Вторинні жовчні кислоти сприяють перенасиченню жовчі холестерином, чим і пояснюється підвищення її літогенних властивостей. З іншого боку, зниження кількості лакто- і біфідобацил у кишковому змісті супроводжується зниженням ензимів - декон'югаз, які переводять кон'юговані гліко- і таурохолеві амідни у важкорозчинні жовчні кислоти, здатні зв'язувати велику кількість вільного холестерину в товстій кишці і виводити його з каловими масами [8]. Це є причиною різкого підвищення всмоктування холестерину в кров при зниженні або відсутності біфідо- і лактобактерій у товстій кишці. Тому зниження "корисної" цукролітичної флори часто супроводжується гіперхолестеринемією - одним з факторів ризику

жовчно кам'яної хвороби. Таким чином, при кишковому дисбактеріозі різко зменшується вміст транспортних форм жовчних кислот відносно

холестерину. Описаний механізм пояснює той факт, що при кишковому дисбактеріозі часто має місце жовчнокам'яна хвороба, як її фізико-хімічна стадія з підвищенням літогенних властивостей жовчі, так і хірургічна стадія з наявністю каменів у жовчному міхурі [9]. Тому при дисбактеріозі кишечника рекомендовано проводити ультрасонографічне дослідження жовчного міхура, а при реєстрації "замазки" в його просвіті, перегинів, потовщень, ущільнень з боку його стінки, доцільно проводити біохімічне дослідження порції В дуоденального вмісту з визначенням у ній холестерину, загального пулу жовчних кислот, холато- холестеринового коефіцієнту. При фізико-хімічній стадії холестеринового калькульозу вміст холестерину в жовчі зростає, знижується загальний пул жовчних кислот та холато-холестериновий коефіцієнт. Підвищення кількості вторинних жовчних кислот перекривається різким зниженням їх загального пулу. Все вищезазначене обумовлює необхідність проведення на першій і другій стадіях жовчнокам'яної хвороби не тільки загальноприйнятого лікування, а й усунення мікробно-асоціативних порушень товстої кишки. Згідно з даними І.І.Дегтярьової [4], хронічний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю і хронічний гастрит із секреторною недостатністю в суб- і декомпесованій фазі часто супроводжуються кишковим дисбактеріозом. По-перше, це пов'язано з недостатньою обробкою харчових нутрієнтів під дією панкреатичних та шлункових ферментів, із подразливою дією недорозщеплених харчових метаболітів на слизову оболонку тонкої і товстої кишок, неможливістю утилізації залишкових продуктів недостатнього гідролізу їжі бактеріями товстої кишки. В таких випадках застосування ферментів не дає позитивних результатів, оскільки компенсується секреторна функція підшлункової залози і не враховуються ендомікробіологічні асоціативні зв'язки товстої кишки. Тому- необхідно хворим на хронічний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю проводити мікробіологічне дослідження калових мас для виявлення виду дисбактеріозу кишечника та його ступеня.

Мета дослідження - вивчити порушення кишкового мікробіоценозу і його вплив на формування жовчно-кам'яної хвороби, взаємозв'язок хронічного панкреатиту з екзокринною недостатністю із формуванням дисбактеріозу кишечника, а також розробити патогенетичні лікувальні комплекси для хворих з вищезгаданими ураженнями товстої кишки, жовчного міхура, підшлункової залози.

Матеріали і методи. Обстежено 17 хворих з дисбактеріозом кишечника і 15 хворих на хронічний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю. У 12 хворих порушення мікробіоценозу товстої кишки поєднані з жовчно-кам'яною хворобою (з фізико-хімічною стадією - у 10 хворих, з хірургічною стадією - у 2), а кишковий дисбактеріоз із хронічним панкреатитом - у 14 хворих. Всім хворим проводили, крім загальноклінічного обстеження, ультрасонографічне дослідження органів черевної порожнини, дуоденальне зондування, при необхідності бактеріологічний посів порції В, а також досліджувались літогенні властивості жовчі: вміст холестерину, жовчних кислот та холато-холестериновий коефіцієнт [2]; спектр жовчних кислот вивчався хроматографічним методом. Після центрифугування осадку жовчі визначалась кількість кристалів холестерину за шкалою + - + + +. В дуоденальному вмісті вивчалась активність панкреатичної ліпази в базальних та стимульованих еуфіліном умовах [3]. Проводили мікробіологічне дослідження калових мас [7]. Математично-статистичний . аналіз проводили з використанням t критерію Ст'юдента.

Результати та їх обговорення. В роботі обстежено 12 хворих з дисбактеріозом кишечника I ступеня (підвищення титрів протеолітичної і зниження цукролітичної флори) і 5 хворих з дисбактеріозом кишечника II ступеня (підвищення протеолітичної, зниження цукролітичної і поява умовно- патогенної та патогенної флори). При цьому титр E.coli і Bacteroides збільшувався до 10^9-10^{10} КОО/г, виявлялись гемолізуючі кишкові палички, у 6 хворих були відсутні біфідобактерії, в 10 - різко знижені до $10^2-3 \times 10^3$ КОО/г. У всіх 17 хворих був знижений титр лактобацил до 10^3-10^4 КОО/г; у

2 хворих в калових масах висіяний золотистий стафілокок в титрі 10³-10⁴ КОО/г, у 3 знайдено ентеро- і цитробактери в титрі 10²- 10⁶ КОО/г фекалій. У 6 з 17 обстежених дисбактеріоз кишечника був антибіотикозалежним. У 5 хворих, у яких дисбіоз був діагностований протягом перших 6-12 місяців, не було виявлено супутньої патології жовчного міхура. У 12 хворих дисбактеріоз кишечника спостерігався впродовж 2-5 років. У 2 з цих хворих мала місце жовчнокам'яна хвороба, хірургічна стадія з наявністю холестеринових камінців у жовчному міхурі, у 10 хворих - хронічний холецистит з підвищенням літогенних властивостей жовччі, тобто фізико-хімічна стадія холестеринового калькульозу. У всіх цих хворих спостерігалася помірна геперліпідемія: гіперхолестеринемія і гіпертригліцеридемія. Хворим з дисбактеріозом кишечника I ступеня була призначена ацидифікуюча терапія - хілак (молочна кислота мікробіологічного походження, продукована лактобацилами) по 20-40 крапель тричі в день під час прийому їжі в поєднанні з йогуртом по 1 капсулі 3 рази за день або лінексом по 2 капсули 3 рази за день - препаратами, які містять біфідо- і лактобактерії. Хілак підкислював вміст товстої кишки, сприяв пригніченню

росту протеолітичної та патогенної флори і стимулював рост цукролітичної флори та приживлення біфідо- і лактобактерій препаратів йогурту й лінексу. Хворим, у яких мав місце стафілококовий і ентеробактерний дисбактеріоз, на 10 днів додатково призначався сучасний макролід кларитроміцин (класид фірми "Санофі-Синтелабо", Франція) по 250 мг двічі за день.

Після лікування спостерігалась повна нормалізація мікробно-асоціативних зв'язків у товстій кишці. При цьому у 7 хворих зникли клінічні прояви холециститу і нормалізувались біохімічні показники літогенності жовччі. При дуоденальному зондуванні в порції В зменшувалась кількість холестерину (з 2,69±0,16 г/л до 2,11±0,16 г/л, p<0,05 при нормі 2,0±0,17 г/л), збільшувався вміст жовчних кислот (з 15,3±0,53 г/л до 18,65±0,35 г/л, p<0,01

при нормі $19,24 \pm 0,32$ г/л), що приводило до нормалізації коефіцієнту літогенності жовчі (до лікування - $6,15 \pm 0,6$ г/л, після лікування - $8,7 \pm 0,50$ г/л, $p < 0,01$ при нормі - $9,25 \pm 0,05$ г/л). У решти хворих з фізико-хімічною стадією холестеринового калькульозу мало місце незначне зниження холестерину, підвищення загальної кількості жовчних кислот і холато-холестеринового коефіцієнту, а при хроматографічному дослідженні спектру жовчних кислот виявлено значне підвищення хенодезоксіхолової кислоти, в той час як вміст дезоксіхолової і літохолової кислот знижувався. Для нормалізації фізико-хімічних властивостей жовчі цим хворим додатково призначалася складна настойка Панкова, яка містить 14 трав (арніка, безсмертник, звіробій, кора дуба, лист брусниці, лист кропиви, лист мучниці звичайної, лист шавлії, плоди чорниці, бруньки берези, деревій, квіти календули, квіти пижми, чага), більшість з яких мають жовчогінну, імуномодулюючу, гепатопротекторну і протизапальну дію. У 6 з 9 хворих відзначалось значне зниження літогенних властивостей жовчі. При дуоденальному зондуванні в порції В зменшувалась кількість холестерину (з $2,70 \pm 0,15$ г/л до $2,30 \pm 0,15$ г/л, $p < 0,05$ при нормі $2,0 \pm 0,17$ г/л), збільшувалась кількість жовчних кислот (з $15,25 \pm 0,5$ г/л до $17,95 \pm 0,35$ г/л, $p < 0,01$ при нормі $19,24 \pm 0,32$ г/л), що приводило до нормалізації коефіцієнту літогенності жовчі (до лікування - $6,10 \pm 0,50$ г/л, після лікування - $8,5 \pm 0,45$ г/л, $p < 0,01$ при нормі - $9,25 \pm 0,05$ г/л). Враховуючи, що настойка Панкова покращує, а не усуває літогенні властивості жовчі, у деяких хворих незначно знижуючи їх, треба рекомендувати додаткове призначення широковідомих і добре зарекомендованих жовчогінних і протизапальних препаратів, таких як фебіхол і хол аго гум. 8 хворим на хронічний холецистит із значним підвищенням літогенних властивостей жовчі і дисбактеріозом кишечника II ступеня призначався поряд з клацидом фебіхол по 2 капсули 3 рази за день за 15 хв. до їжі. На 7-10 день лікування зникали клінічні прояви захворювання: сухість та гіркота у роті, біль у правому підребер'ї з іррадіацією у спину, нудота, прояви астеноневротичного синдрому. При огляді хворих встановлено зникнення позитивних симптомів

Мюссі-Георгієвського, Кера, Маккензі, правого френікус-симптому, пальпаторної болісності у зоні Шоффара, а також зниження літогенних властивостей жовчі. При цьому зменшувався рН жовчі, що свідчить про усунення запальних змін у жовчному міхурі, а також зменшення КІЛЬКОСТІ мікролітів у ЖОВЧІ З ++-Г до 0- +. Фебіхол- феніпентол, синтезований на основі структури куркумінів, одержаних з кореневищ тропічної куркуми, подразнює слизову оболонку шлунка і дванадцятипалої кишки, рефлекторно стимулюючи зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози, відтворює холекінетичний та холеретичний вплив. Крім того, має антиоксидантну, протизапальну і антимікробну дію [1].

Таким чином, нормалізація мікробіоценозу товстої кишки в деяких випадках сприяє покращенню фізико-хімічних властивостей жовчі. Але в більшості випадків неодмінно слід призначати холеретичні препарати та їх комплекси. Двом хворим, у яких мала місце жовчнокам'яна хвороба, в хірургічній стадії було рекомендовано проведення холецистектомії.

Нами також обстежено 15 хворих на хронічний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю середньої важкості, у 14 з яких було виявлено дисбактеріоз кишечника I або II ступеня. На фоні призначення замісної терапії панкреатичними ферментами (креон, панцитрат або фестал), при показаннях - препаратів жовчі, антигіпоксантами (кавінтону або тренталу в загальнотерапевтичних дозах) для покращення мікроциркуляції в фіброзно зміненій підшлунковій залозі проводилась терапія для усунення дисбактеріозу кишечника: хілак в поєднанні з лінексом чи йогуртом, а при наявності патогенної флори додатково призначався сучасний макролід - клацид. Після лікування загострення хронічний панкреатит було переведено в стадію ремісії; у всіх хворих цієї групи зменшились клінічні прояви захворювання - абдомінальний біль, діарейний синдром, метеоризм, бурчання в животі, поліфекалія. Через 4 тижні після початку лікування у хворих незначно підвищувалась активність ліпази в дуоденальному вмісті, як в базальному дуоденальному секреті до $58,4 \pm 6,6$ мкмоль/мл /год (при нормі

68,7±10,3 мкмоль/мл/год), так і після стимуляції еуфіліном до 201,7±12,4 мкмоль/мл/год (при нормі 239,8±14,9 мкмоль/мл/год). До лікування у цих хворих активність ліпази в дуоденальному базальному секреті складала 45,9±8,4 мкмоль/мл/год, а після стимуляції 160±10,4 мкмоль/мл/год. При дослідженні бактеріограми калових мас у цієї групи хворих було встановлено, що титр *E. coli* знизився майже до нормальних цифр, бактероїдів і гемолізуючої кишкової палички нормалізувався, при цьому у хворих підвищився титр біфідобактерій (до 10⁶-10⁷ КОО/г), у решти нормалізувався, а титр лактобактерій в усіх хворих не відрізнявся від показників здорових осіб. У хворих, які мали стафілококовий дисбактеріоз на фоні хронічного панкреатиту, додаткове призначення клациду привело до зниження титру золотистого стафілококу до норми.

Висновки:

1. Дисбактеріоз кишечника може викликати захворювання органів травлення - хронічний холецистит з погіршенням літогенних властивостей жовчі у вигляді фізико-хімічної чи хірургічної стадії холестеринового калькульозу.

2. Захворювання органів травлення, такі як хронічний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю дуже часто можуть супроводжуватись дисбактеріозом кишечника.

3. Хворим з кишковим дисбактеріозом слід призначати лікування з урахуванням можливого холестеринового калькульозу, а хворим на хронічний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю призначати лікування з урахуванням наявності дисбактеріозу кишечника, його ступеня та виду.

1. Грищенко І.І., Залевський В.І., Косинська С.В. Застосування препарату фебіхол при хронічних захворюваннях жовчовивідної системи // Укр.мед. часопис. - 2000. -№1.- С.81-85

2. *Громашееская Л.Л., Мирошниченко В.П., Науменко В.Н. и др.* Клиническая оценка холато-холестеринового коэффициента в желчи // Сов. медицина. - 1984,-№3. - С.23-26.

3. *Дегтярёва И.И.* Панкреатит. - К.: Здоров'я, 1992. - 168 с.

4. *Дегтярёва И.И.* Заболевания органов пищеварения. - К.: Демос, 1999,-312 с.

5. *Дегтярёва И.И., Скрынник П.П., Скопиченко С.В.* Дисбактериоз ' кишечника. Лечение //В кн. "Заболевания органов пищеварения". - К.: Демос, 1999. - С.93-102.

6. *Комаров Ф.И., Гребенёв А.Л.* Руководство то гастроэнтерологии в 3-х томах. -М.: Медицина, 1996.-Т.3. - С. 324-340.

7. *Эпштейн-Литвак Р.В., Вияшанская. Ф.Л.* Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника / Методические рекомендации. - М.,1977.- 20 с.

8. *Baumgartner G.* Lactulose, Deoxycholic Acid and Gallstones // Abst. 27 № Annual meeting Satellite-Symposium "Lactulose Classical Indications and Future Options" (1992,Vienna, August,26).-Vienna, 1992,- P.37.

9 *Vanberge-Henegouven K.I., Portincasa P. And Van Erpecum K.I.* Effect of Lactulose and Fiber-rich Diets on Bile in Relation to Gallstones Disease: an Update // Scand. J. Gastroenterol. - 1992,- Vol. -32, Suppl. 222. - P.68-71.

CORRELATION BETWEEN INTESTINAL MICROBIOCENOSIS DISTURBANCE DISEASE OF DUODENO- PANCREATO-BILIARY ZONE AND THEIR PATHOGENETIC TREATMENT PRINCIPALS

I.I.Degtyarivova, G.V.Osyodlo, I.N.Skrypnik, Ye.F.Vakulenko, V.A.Petrenko
Ukrainian Military Medical Academy (Kyiv)

Ukrainian Medical Stomatology Academy (Poltava)

Regional Clinical Hospital (Kyiv)

On the base of the performed investigations the influence of intestinal microbiocenosis disturbance on forming of cholelithiasis, correlation between

chronic pancreatitis with exocrine insufficiency and intestinal dysbacteriosis forming were studied. Some pathogenetic treatment complexes for cases of combined pathology of the colon, the gallbladder and the pancreas were proposed.