

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И МИКРОБИОЦЕНОЗ ЭЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У БОЛЬНЫХ С ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Джулай Г.С., Баженов Д.В., Червинец В.М., Михайлова Е.С., Львова М.А.

ГОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития России

Джулай Галина Семеновна

170001, Тверь, пр. Калинина, д. 14

Тел.: 8 (4822) 44 4767, 8 (903) 630 9808

E-mail: djoulai@mail.ru

РЕЗЮМЕ

У 80 женщин с ПХЭС в сроки, превышающие один год после ХЭ, изучены эндоскопические и гистологические особенности ЭГДЗ, параметры рН-метрии и ЭГЭГ, качественные и количественные характеристики микробиоценоза. При наличии ДГР наиболее закономерно сочетание дистального эзофагита, антрального атрофического гастрита и дуоденита, снижение желудочного кислотообразования, желудочного гипокинез и дуоденальный дискинез, дисбактериоз мукозной микрофлоры с увеличением ее количественного состава, появлением нетипичных для данного биотопа бактерий с выраженными признаками патогенности. Полученные данные необходимы при определении тактики пред- и послеоперационного ведения больных ЖКБ.

Ключевые слова: постхолецистэктомический синдром; эзофагогастродуоденальная зона; морфофункциональные особенности; характеристики микробиоценоза.

SUMMARY

Endoscopical and histological features of oesophagogastroduodenal zone, parameters of pH-metry and electrogastroenterography, qualitative and quantitative characteristics of microbiocenosis were studied in 80 female persons with postcholecystectomy syndrome more then a year after cholecystectomy. In the presence of duodenogastral reflux the most natural is the combination of distal oesophagitis, antral atrophic gastritis and duodenitis, accompanied with low level of gastric acidity, gastric hypokinesia and duodenal dyskinesia, dysbacteriosis of mucosal microflora with its quantitative increase and appearance of bacteria with expressed pathogenicity non-typical for this biotope. These data should be taken into consideration for determination of pre- and postoperative treatment tactics for patients with gallstones.

Keywords: postcholecystectomy syndrome; oesophagogastroduodenal zone; morphofunctional features; microbiocenosis.

ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование технологий оперативного лечения желчнокаменной болезни (ЖКБ) способствовало расширению показаний к хирургическим вмешательствам и соответственно абсолютному увеличению числа выполняемых холецистэктомий (ХЭ) [5; 46]. Однако, избавляя пациента от осложнений симптомной ЖКБ, ХЭ в любом ее варианте порождает целый каскад иных проблем, обусловленных перестройкой деятельности пищеварительного тракта в новой анатомической реальности.

При этом детально не изучены морфологические, функциональные и клинические характеристики заболеваний и состояний органов пищеварения в отдаленные сроки после оперативных вмешательств, когда включаются механизмы компенсации и адаптации на системном и органном уровне [8].

Различные варианты постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС) формируются более чем в половине случаев проведенных ХЭ и имеют преимущественно функциональный характер [3]. Их



клиническое своеобразие во многом определяется наличием дуоденогастрального (ДГР) либо дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) и ассоциированных с ним воспалительно-дистрофических изменений эзофагогастродуоденальной зоны (ЭГДЗ) [10; 12; 14], в развитии которых особое значение имеют микробные биоценозы верхних отделов пищеварительного тракта [1; 11; 13].

Целью исследования явилось изучение морфофункциональных характеристик верхних отделов пищеварительного тракта, а также качественных и количественных параметров микробиоценозов ЭГДЗ у больных с ПХЭС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 80 женщин с ПХЭС в возрасте 18–83 лет, перенесших ХЭ по поводу ЖКБ более года назад. У 5% из них диагностирован асимптомный вариант ПХЭС, у 25% — болевой и у 70% — билиарно-диспепсический [3; 4].

Критерием включения в исследование являлось наличие у пациентов клинически и инструментально подтвержденного ПХЭС (ультразвуковое сканирование, магнитно-резонансная томография брюшной полости, при необходимости — ЭРХПГ). Послеоперационный период составил от 1 до 33 лет.

Критерии исключения: язвенная болезнь желудка и состояния после операций на желудке, злокачественные новообразования любой локализации, заболевания, протекающие со стойким снижением трудоспособности (жизнедеятельности) и качества жизни, в частности, сердечно-сосудистой и нервной систем, сахарный диабет тяжелого течения, длительный (более 1 месяца) прием нестероидных противовоспалительных препаратов.

У всех больных комплексно исследованы особенности морфофункционального статуса ЭГДЗ с изучением ее эндоскопических характеристик, микроскопической картины гастробиоптатов, параметров кислотообразования по данным экспресс-рН-метрии на аппарате АГМ-03 (НПП «Исток-Система», г. Фрязино). Моторика желудка и двенадцатиперстной кишки изучалась методом периферической электрогастроэнтерографии (ЭГЭГ) на аппарате «Гастроскан-ГЭМ» с последующей компьютерной обработкой результатов с помощью пакета прикладных программ (НПП «Исток-Система», г. Фрязино).

Микробный пейзаж ЭГДЗ изучался в 111 биоптатах из визуально неизмененных участков слизистой оболочки нижней трети пищевода, антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки 37 больных с ПХЭС. Стерилизация эндоскопической аппаратуры осуществлялась по методике, рекомендованной фирмой *Olympus* и включающей дополнительную контаминацию биоптатов. Контроль на стерильность показал ее абсолютную надежность. Микрофлора выделялась с использованием классических бактериологических методик. Проводилось изучение признаков, ассоциированных

с патогенностью: лецитиназной, желатиназной, каталазной (по В.М. Никитину, 1986), казеинолитической (по В.М. Червинцу и соавт., 2004), гемолитической (по В.О. Агаповой, 1999), антилизоцимной (по О.В. Бухарину и соавт., 1984), уреазной (*Urease Test Broth BBL*, США) активностью микроорганизмов. Цитотоксичность микроорганизмов определяли путем внесения стерильных ультразвуковых фильтратов тестируемых штаммов микробов в объеме 0,2 мл в пробирку с 2-суточной культурой клеток HEp-2 и инкубации в термостате при 37 °С в течение 2–5 суток по методике, применяемой в вирусологии для определения цитопатического действия вирусов на клетки культуры ткани. Степень выраженности цитопатического действия учитывали по изменению характера монослоя в виде отслоения клеток, изменения их морфологии, наличию деструкции.

Для систематизации и анализа полученных результатов была создана электронная база данных. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ *Microsoft Office Excel* и «Биостатистика» (версия 4.03). Использован однофакторный дисперсионный анализ, критерий χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследованиями установлено, что независимо от давности выполненной ХЭ и типа оперативного вмешательства (открытая или лапароскопическая ХЭ) у всех больных в отдаленные сроки после него выявлялись признаки эндоскопически различимых воспалительных изменений в слизистых оболочках пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Явления катарального дистального эзофагита на фоне недостаточности кардии отмечены в 27,8% наблюдений, реже (2,5% случаев) имелись единичные линейные эрозии на складках слизистой пищевода.

У всех обследованных пациенток имела место картина хронического гастрита. Неатрофический его вариант отмечен в 76,3% наблюдений, причем преобладало одновременное поражение тела и антрального отдела желудка (78,7% наблюдений), изолированное поражение антрального отдела имело место в 21,3% случаев. Атрофические изменения в слизистой оболочке желудка разной степени выраженности зарегистрированы у 47,5% больных, преобладало поражение антрального отдела (60,5%). При эндоскопическом исследовании у 15% пациенток обнаружены единичные (числом 1–5) и множественные (более 5) подслизистые геморрагии в разных отделах желудка, которые в 83,3% случаев не превышали в диаметре 5 мм. В 47,5% наблюдений у больных с ПХЭС имелись эрозии слизистой оболочки желудка, локализовавшиеся главным образом

в антруме (65,8% случаев), реже — одновременно в антруме и теле желудка (26,3%). Преобладали «полные» эрозии (31,3%) сравнительно с «неполными» (16,3%), единичные (1–5) имели место в 76,0% случаев, множественные (более 5) — в 24,0%.

Визуально различимый при проведении эндоскопии ДГР или наличие следов желчи в желудке натошак выявлены в 61,3% случаев. Зияние привратника отмечено в половине проведенных эндоскопий.

У 37,5% больных отмечена картина бульбита или дуоденита, в том числе у 20% из них с наличием эрозий и признаков лимфоидной гиперплазии слизистой оболочки. Воспалительный процесс в зоне большого дуоденального сосочка зарегистрирован у 15,0% из них, а его деформация — в 5,0% случаев.

Расчеты индексов качественно-количественной оценки состояния слизистой оболочки желудка [9] у обследованных пациенток продемонстрировали преобладание в общем индексе желудка (22,58 ± 8,01 балла) доли изменений в антральном отделе (11,46 ± 5,50 балла) сравнительно с телом органа (9,90 ± 4,89 балла).

Гистологическое исследование гастробиоптатов из антрального отдела желудка обнаружило

преимущественно явления лимфоплазмочитарной инфильтрации собственной пластинки и эпителия слизистой (88,0%), тогда как инфильтрация нейтрофилами отмечена достаточно редко (3,6% наблюдений). Активность хронического гастрита в 23,8% случаев соответствовала легкой степени, в 76,2% — умеренной. В 50,9% случаев имели место венозное полнокровие и периваскулярный отек в зоне сосудистых образований. В пилорических железах отмечены дистрофические (20,0%) и атрофические (76,9%) изменения. Фовеолярная гиперплазия обнаружена в 30,8% случаев, явления мукоидизации эпителия желез — в 34,5%.

Частота нарушений кислотообразующей функции желудка у обследованных больных представлена в табл. 1 и характеризуется во всех случаях отчетливым снижением кислотной продукции со слабой или отчетливой реакцией железистого аппарата на стимуляцию раствором эуфилина.

В 37,8% наблюдений при изучении моторной активности желудка отмечались явления желудочного гипокинеза, в 53,3% — нормокинетическая и в 8,9% — гиперкинетическая активность. При этом у

Таблица 1

ЧАСТОТА НАРУШЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНОГО КИСЛОТООБРАЗОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПХЭС				
Значения рН в теле желудка	Натошак		После стимуляции	
	абс.	%	абс.	%
Свыше 5	12	26,7	14	31,1
2,1–5,0	22	48,9	12*	26,7
1,2–2,0	9	20,0	15	33,3
Ниже 1,2	2	4,4	4	8,9

Примечание: * — статистически достоверные различия показателей до и после стимуляции по критерию χ^2 ($df = 1$).

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОГАСТРОЭНТЕРОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С ПХЭС			
Показатели ЭГЭГ	Отделы ЖКТ	Средние значения показателей ЭГЭГ, $\bar{X} \pm s$	
		условная норма	больные ПХЭС ($n = 20$)
Амплитуда A(i)/AS, %	Желудок	—	26,7 ± 4,01
	ДПК	—	10,1 ± 6,36
Отношение мощностей P(i)/PS, %	Желудок	22,4 ± 11,2	31,2 ± 1,68
	ДПК	2,1 ± 1,2	2,1 ± 0,63
Коэффициент сравнения P(i)/P(i + 1)	Желудок/ДПК	10,4 ± 5,7	32,3 ± 9,35*
	ДПК/Тошная	0,6 ± 0,3	0,4 ± 0,12
Коэффициент ритмичности $K_{\text{рит}}$	Желудок	4,85 ± 2,1	19,7 ± 5,27*
	ДПК	0,9 ± 0,5	4,0 ± 1,36*
Среднее число циклов в минуту	Желудок	2–4	2,2 ± 0,1
	ДПК	9–12	11,5 ± 0,18

Примечание: использован однофакторный дисперсионный анализ, * — статистически достоверная значимость различий с условной нормой (по данным В.А. Ступина и соавт., 2005).



лиц с наличием ДГР выявлено сочетание явлений гастростаза и дуоденального дискинеза с дискоординацией антродуоденальной и дуоденоюнальной пропульсии (табл. 2).

При микробиологическом исследовании биоптатов было установлено, что микрофлора слизистой оболочки ЭГДЗ здоровых людей немногочисленна как в качественном, так и в количественном отношении. Наиболее часто выделялись стафилококки, стрептококки, лактобациллы, несколько реже — бактероиды, стоматококки, энтеробактерии, коринебактерии, нейссерии, вейлонеллы, *H. pylori*, находившиеся в составе ассоциаций из 3–8 культур (рис. 1). Количество микроорганизмов, как правило, не превышало 4 lg КОЕ/г и колебалось в пределах 3,46–3,64 lg КОЕ/г. Выделенные из слизистой оболочки ЭГДЗ здоровых людей микроорганизмы имели узкий спектр ферментативной активности (уреаза, гемолизин), а частота ее выявления была невысокой. Цитотоксичности эти бактерии не проявляли.

У пациентов, перенесших ХЭ, в биоптатах из слизистой оболочки пищевода определялось 13 родов микроорганизмов в виде ассоциаций из 2–8 культур с преобладанием бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и рода *Streptococcus* (46%), бактероидов (41%), стафилококков и грибов рода *Candida* (32%) в количестве 2,9–5,4 lg КОЕ/г. *H. pylori* обнаружен в 8% случаев (рис. 2).

В гастробиоптатах больных с ПХЭС количество микроорганизмов колебалось от 3,2 до 5,5 lg КОЕ/г, микробные ассоциации в биоптатах включали 4–6 культур; в 70% наблюдений преобладали грамотрицательные палочки семейства энтеробактерий, в 43% — стрептококки, в 38% — бактероиды и грибы. *H. pylori* изолировали у 11% больных с ПХЭС.

В биоптатах из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у лиц, перенесших ХЭ, микробные ассоциации из 2–7 культур чаще были представлены стафилококками и энтеробактериями (49%), стрептококками и бактероидами (41%), кандидами (38%) в количестве 3,5–5,3 lg КОЕ/г. Рост *H. pylori* выявляли в 11% наблюдений.

Изучение биохимических свойств выделенной микрофлоры из пораженных участков слизистой оболочки ЭГДЗ выявило высокие показатели признаков, ассоциированных с патогенностью. Так, по сравнению с бактериями, выделенными из слизистой оболочки здоровых людей, в большем числе случаев обнаруживаются гемолитические стафилококки и стрептококки. Обнаружены штаммы бактерий с гемолитической активностью — представители родов: *Neisseria*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Veillonella*, *Bacillus*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Peptococcus*, *E.coli*, которые у здоровых лиц не определялись, а также бактерии, обладающие лецитиназной активностью (стафилококки, стрептококки, бациллы, коринебактерии, псевдомонады и энтеробактерии), РНК-азной активностью (псевдомонады, стафилококки, стрептококки, энтеробактерии и даже лактобациллы). Казеинолитическая активность отмечалась у

псевдомонад, стрептококков, стафилококков и бактероидов. Помимо *H. pylori* уреазной активностью обладали пептококки, микрококки, стрептококки, стафилококки, псевдомонады и грибы рода *Candida*.

Цитотоксические свойства отмечались у большинства микроорганизмов, выделенных из слизистых оболочек ЭГДЗ больных с ПХЭС — *H. pylori*, стафилококков, стрептококков, пептококков, микрококков, лактобактерий, актиномицетов, псевдомонад, энтеробактерий (цитробактеров, энтеробактеров, серраций, ацинетобактеров, кишечной палочки) и грибов рода *Candida*. Грамположительная кокковая микрофлора, выделенная из СО пищевода, желудка и 12-перстной кишки у больных с ПХЭС в 85–95% случаев, не обладала антилизоцимной активностью (АЛА).

Адгезивные свойства выявлялись практически у всех исследуемых бактерий. Наибольшие значения среднего показателя адгезии (СПА) — 3–5 бактерий на клетке — обнаружены у представителей родов *Serratia*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*. У *H. pylori* СПА в среднем составлял 1,65.

Вероятно, выпадение резервуарной функции желчного пузыря и соответственно высокая частота ДГР и ДГЭР при зиянии привратника и кардии у больных с ПХЭС в отдаленные сроки после проведенного оперативного вмешательства определяют морфофункциональные особенности ЭГДЗ, а именно высокую частоту воспалительных и дистрофических изменений в слизистых оболочках пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Этому могут способствовать сохраняющиеся литогенные свойства желчи и внешнесекреторные нарушения печени [3], а также явления билиарной недостаточности [7].

У больных с ПХЭС при наличии ДГР и ДГЭР наиболее закономерна комбинация явлений дистального эзофагита, атрофического гастрита преимущественно антральной локализации и дуоденита. В функциональном отношении типичны снижение уровня желудочного кислотообразования как натощак, так и после стимуляции, явления желудочного гипокимизма и дуоденального дискинеза с дискоординацией антродуоденальной и дуоденоюнальной пропульсии.

Гистологическая картина ХГ при ПХЭР имеет ряд особенностей: она отличается невысокой активностью воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка, преобладанием дистрофических и атрофических изменений в пилорических железах с фовеолярной гиперплазией и мукоидизацией эпителия.

Выявленные изменения микробиоценоза в слизистых оболочках пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки позволяют утверждать, что речь идет о дисбактериозе, который характеризуется увеличением качественного и количественного состава микрофлоры, появлении нетипичных для данного биотопа бактерий с выраженными признаками патогенности

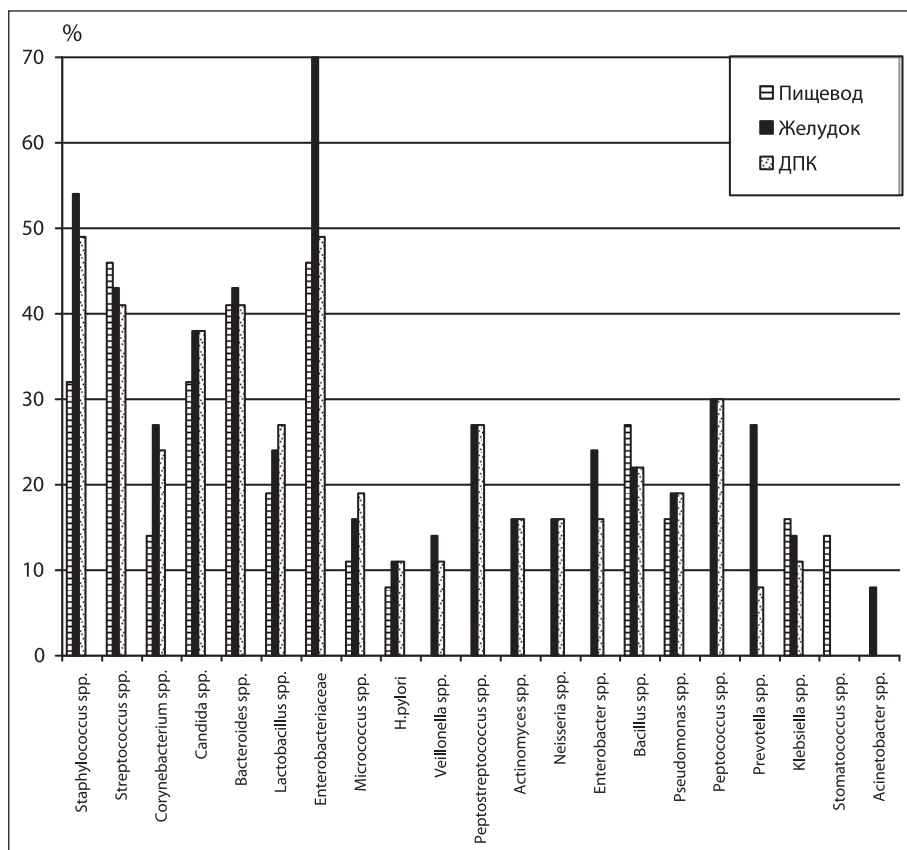


Рис. 1. Спектр и частота встречаемости микроорганизмов слизистых оболочек пищевода, желудка и 12-перстной кишки здоровых людей

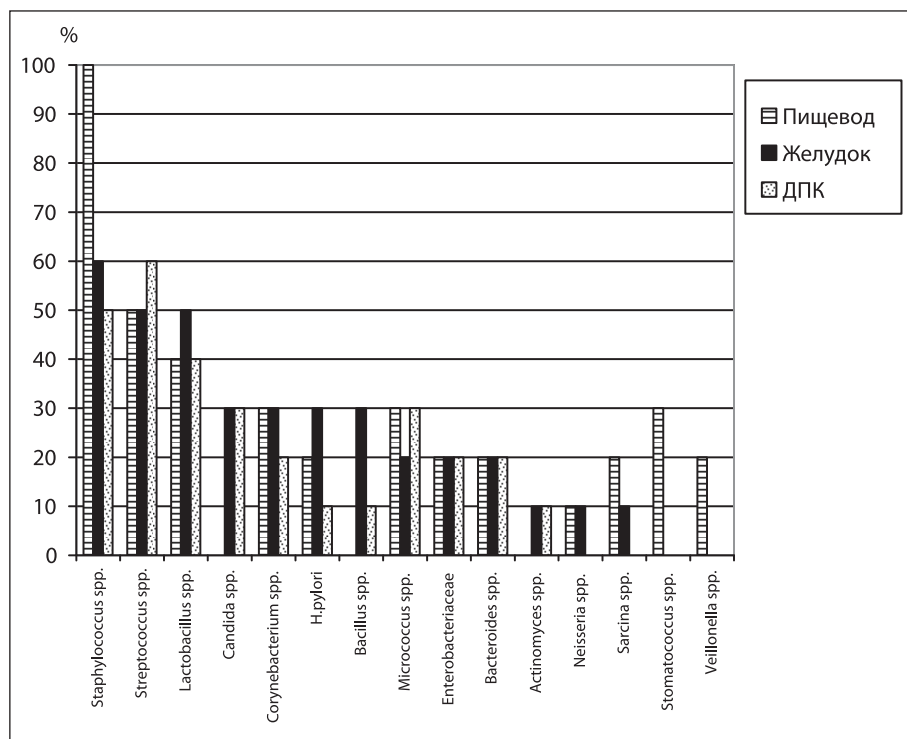


Рис. 2. Спектр и частота выделения микроорганизмов из слизистой оболочки пищевода, желудка и ДПК больных с ПХЭС



(гемолитической, лецитиназной, РНК-азной, казеиноподобной, каталазной, уреазной и цитотоксической активностью). Помимо *H. pylori* у больных с ПХЭС доминирующая микрофлора в пораженной слизистой оболочке представлена агрессивными штаммами стрептококков, стафилококков, пептококков, псевдомонад, лактобактерий, бацилл, коринебактерий и других условно патогенных и «нормальных» микроорганизмов, которые могут быть причастными к утяжелению патологического процесса. В слизистой оболочке происходит селекция среди бактерий — нормальных обитателей пищеварительного тракта штаммов с повышенным патогенным потенциалом и их усиленным размножением, что согласуется с данными В.М. Бондаренко, В.Г. Петровской (1997), О.В. Бухарина и В.А. Грищенко (2000).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отдаленные после холецистэктомии сроки лечебно-реабилитационные программы помимо коррекции секреторных и моторно-тонических нарушений гастродуоденальной и панкреатобилиарной зон должны предусматривать и коррекцию дисбиозов ЭГДЗ с использованием как эрадикационной терапии, так и комплексов с включением пре-, про- и синбиотиков. Полученные данные необходимо учитывать при определении тактики пред- и послеоперационного ведения больных желчнокаменной болезнью и прогнозировании воспалительных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М., Петровская В.Г. Ранние этапы развития инфекционного процесса и двойственная роль нормальной микрофлоры // Вестн. РАМН. — 1997. — № 3. — С. 7–10.
2. Бухарин О.В., Грищенко В.А. Экологическая детерминированность внутривидового разнообразия патогенных бактерий // ЖМЭИ, 2000. — № 1. — С. 103–106.
3. Быстровская Е.В., Ильченко А.А. Постхолецистэктомический синдром: патогенетические и диагностические аспекты проблемы // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 3. — С. 69–80.
4. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. — М.: Мед. информ. агентство, 2011. — 880 с.
5. Калинин А.В. Постхолецистэктомический синдром // Гастроэнтерология и гепатология: Руководство для врачей / Под ред. А.В. Калинина, А.Ф. Логинова, А.И. Хазанова. — 2-е изд. — М.: МЕД-пресс-информ, 2011. — С. 842–853.
6. Лазебник Л.Б., Копанева М.И., Ежова Т.Б. Потребность в медицинской помощи после оперативных вмешательств на желудке и желчном пузыре: обзор литературы и собственные данные // Тер. арх. 2004. — № 2. — С. 83–87.
7. Максимов, В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Неронов В.А. Билиарная недостаточность — этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. — М.: АдамантЪ, 2008. — 232 с.

ВЫВОДЫ

1. Постхолецистэктомический синдром в основном сопровождается закономерным сочетанием дистального эзофагита, атрофического антрального гастрита и дуоденита, ассоциированных в своем развитии с дуоденогастральным и дуоденогастроэзофагальным рефлюксом.

2. Хронический гастрит при ПХЭС отличается невысокой активностью воспалительного процесса, преобладанием дистрофических и атрофических изменений в пилорических железах с фовеолярной гиперплазией и мукоидизацией эпителия, снижением тощачковой и стимулированной кислой желудочной секреции, желудочным гипокинезом, дуоденальным дискинезом с дискоординацией антродуоденальной и дуоденоэюнальной пропульсии.

3. В отдаленные сроки после холецистэктомии формируется дисбактериоз эзофагогастродуоденальной зоны с расширением качественного и количественного состава мукозной микрофлоры, включая появление нетипичных для данного биотопа бактерий с выраженными признаками патогенности (гемолитической, лецитиназной, РНК-азной, казеиноподобной, каталазной, уреазной и цитотоксической активностью).

8. Саркисов Д.С. (ред.) Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство. — М.: Медицина, 1987. — 448 с.
9. Чернин В.В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки: Руководство для врачей. — М.: Мед. информ. агентство, 2010. — 528 с.
10. Abdel-Wahab M., Abo-Elenein A., Fathy O. et al. Does cholecystectomy affect antral mucosa? Endoscopic, histopathologic and DNA flow cytometric study // Hepatogastroenterology. — 2000. — Vol. 47, № 33. — P. 621–625
11. Hao W.L., Lee Y.K. Microflora of the gastrointestinal tract: a review // Methods Mol. Biol. — 2004. — Vol. 268. - P. 491–502.
12. Madura J.A. Primary bile reflux gastritis: diagnosis and surgical treatment // Am. J. Surg. — 2003. — Vol. 186, № 3. — P. 269–273.
13. Mukaiya M., Hirata K., Katsuramaki T. et al. Isolated bacteria and susceptibilities to antimicrobial agents in biliary infections // Hepatogastroenterology. — 2005. — Vol. 52, № 63. — P. 686–690.
14. Santarelli L., Gabrielli M., Candelli M. et al. Post-cholecystectomy alkaline reactive gastritis: a randomized trial comparing sucralfate versus rabeprazole or no treatment // Eur. J. Gastroenterol., Hepatol. — 2003. — Vol. 15, № 9. — P. 975–979.