

НАРУШЕНИЕ КИШЕЧНОГО БИОЦЕНОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ И ОСЛОЖНЕНИЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Аникина Е. В.¹, Ковтун А. В.², Яковенко А. В.¹, Гюева И. З.¹, Яковенко Э. П.¹, Агафонова Н. А.¹, Иванов А. Н.¹, Волошейникова Т. В.³, Григорьева Ю. В.³

¹ ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России

² Национальный медико-хирургический Центр им. Н. Н. Пирогова;

³ ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ;

DISORDERS OF GUT MICROFLORA IN THE PATHOGENESIS OF LIVER CIRRHOSIS AND COMPLICATIONS OF PORTAL HYPERTENSION

Anikina E.V.¹, Kovtun A. V.², Yakovenko A.V.¹, Gioiva I. S.¹, Yakovenko, E. P.¹, Agafonova N.A.¹, Ivanov A. N.¹, Volosheynikova T.V.³, Grigorieva Y.V.³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU);

² Pirogov National medical-surgical Center;

³ Federal State Institution Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation.

**Яковенко
Эмилия Прохоровна,
Yakovenko, Emiliya P.
E-mail:
erya_1940@mail.ru**

*Аникина Е. В., ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, кафедра гастроэнтерологии ФДПО, аспирант;
Ковтун А. В., Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова, заведующий отделением гастроэнтерологии, к.м.н.;
Яковенко А. В., ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, доцент кафедры гастроэнтерологии ФДПО, к.м.н.;
Гюева И. З., ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, кафедра гастроэнтерологии ФДПО, аспирант;
Яковенко Э. П., ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФДПО, д.м.н.;
Агафонова Н. А., ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, доцент кафедры гастроэнтерологии ФДПО, к.м.н.;
Иванов А. Н., ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, доцент кафедры гастроэнтерологии ФДПО, к.м.н.;
Волошейникова Т. В., ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, заведующая отделением гастроэнтерологии;
Григорьева Ю. В., ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии, к.м.н.*

*Anikina E. V. Pirogov Russian National Research Medical University, Department of gastroenterology, graduate;
Kovtun, A. V., Pirogov National medical-surgical Center, head of the gastroenterology Department, K. M. N.; Yakovenko A. V., Pirogov Russian National Research Medical University, Department associate professor of gastroenterology, K. M. N.;
Gioiva I. S., Pirogov Russian National Research Medical University, Department of gastroenterology, graduate; Yakovenko E. P., Pirogov Russian National Research Medical University, head of the Department of gastroenterology, professor, D. M. N.;
Agafonova N. A., Pirogov Russian National Research Medical University, associate Professor of gastroenterology, K. M. N.;
Ivanov A. N., Pirogov Russian National Research Medical University, associate Professor of gastroenterology, K. M. N.;
Volosheynikova T. V., Federal State Institution Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Department of gastroenterology, head;
Grigorieva Y. V., Federal State Institution Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, physician-gastroenterologist Department of gastroenterology, K. M. N.*

Резюме

Для оценки частоты выявления кишечного дисбиоза и связи его с тяжестью течения заболевания, а также с формированием диспепсических нарушений в исследование было включено 85 пациентов вирусным и алкогольным циррозом печени ЦП. Для выявления избыточного бактериального роста (ИБР) в тонкой кишке всем пациентам был выполнен лактулозный водородный дыхательный тест, в диагностике толстокишечного дисбактериоза — микробиологический анализ кала. Избыточный бактериальный рост и толстокишечный дисбактериоз был выявлен у 82,4% пациентов с одинаковой частотой при алкогольных и вирусных ЦП. Установлено, что дисбиоз кишечника является фактором риска нарастания тяжести ЦП и печеночной дисфункции, а также развития осложнений портальной гипертензии (ПГ). Установлено, что формирование синдрома кишечной диспепсии у пациентов ЦП сопряжено с наличием дисбиотических нарушений кишечника.

Ключевые слова: алкогольный цирроз печени, вирусный цирроз печени, осложнения портальной гипертензии, толстокишечный дисбактериоз, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 112 (12):20–23

Summary

A total of 85 patients with alcoholic and viral cirrhosis were included in study to assess the prevalence of dysbiosis and its relationship with the severity of disease, and with development of dyspeptic disorders. Intestinal bacterial overgrowth was measured by means of a lactulose breath test, fecal flora was cultured under aerobic and anaerobic conditions. Intestinal bacterial overgrowth and colon dysbiosis were determined in 82,4% of patients with equal prevalence in alcoholic and viral cirrhosis. Intestinal dysbiosis was found to be risk factor of increasing cirrhosis severity and liver dysfunction, as well as development of complications of portal hypertension. It was documented, that intestinal dyspepsia syndrome in cirrhotic patients is strongly associated with the presence of gut microflora disorders.

Keywords: alcoholic liver cirrhosis, viral liver cirrhosis, complications of portal hypertension, colon dysbiosis, excessive bacterial growth in the small intestine.

Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология 2014; 112 (12):20–23

Цирроз печени (ЦП) в экономически развитых странах входит в число шести основных причин смерти пациентов от 35 до 60 лет, составляя 14–30 случаев на 100 тыс. населения [1, 2]. В связи с усовершенствованием методов диагностики и лечения продолжительность жизни данных пациентов существенно возросла. В течение последних лет уточняются факторы риска прогрессирования и дестабилизации ЦП и разрабатываются методы их терапии. Одним из таких факторов, по мнению отечественных и зарубежных авторов, является дисбиоз кишечника, который играет роль не только в формировании симптомов диспепсии, но и в прогрессировании ЦП [3, 4, 5].

Основными причинами развития дисбиоза кишечника при ЦП являются замедление гастроинтестинальной моторики, снижение секреции желчи и изменение ее качества, в частности, падение

бактерицидности, нарушение гидролиза компонентов пищи с образованием избыточного количества нутриентов для кишечных бактерий [3].

Современные клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют, что наличие нарушения кишечной микробиоты, транслокация кишечных бактерий и их токсинов в систему портальной вены, контакт липополисахаридов кишечных бактерий с печеночными макрофагами (клетки Купфера), способствуют продукции провоспалительных цитокинов, которые участвуют в формировании некрозов гепатоцитов, воспалительных реакций и прогрессировании фиброза печени [2, 6, 7].

Цель исследования: изучить влияние кишечного дисбиоза на течение ЦП и формирование осложнений портальной гипертензии, а также синдрома кишечной диспепсии у данных пациентов.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 85 пациентов ЦП, из них 60 мужчин и 25 женщин в возрасте от 29 до 75 лет (средний возраст 54,3 года). ЦП алкогольной этиологии был выявлен у 66, вирусной — 19 пациентов, из них у 9 (47,4%), ассоциированный с вирусом гепатита В и у 10 (52,6%) — С.

Критерии включения пациентов в исследование: ЦП алкогольной и вирусной этиологии; воздержание от приема алкоголя в течение 6 и более месяцев до включения в исследование; информированное согласие на участие в исследовании. Из исследования исключались больные с наличием ЦП другой этиологии; самостоятельных заболеваний кишечника, заболеваний других органов и систем, которые могут сопровождаться моторно-секреторными нарушениями желудочно-кишечного тракта с развитием диспепсических нарушений и абдоминального болевого синдрома, опухолевых процессов любой локализации.

Диагноз ЦП устанавливался на основании данных анамнеза, результатов физикального и лабораторно-инструментального и, в ряде случаев, гистологического исследования биоптатов печени. Вирусная этиология ЦП была подтверждена наличием сывороточных

маркеров вирусов гепатита В, С с использованием метода ПЦР. Для выявления портальной гипертензии использовались ультразвуковые и эндоскопические исследования, а также компьютерная томография органов брюшной полости. Степень тяжести (компенсации) ЦП оценивалась по шкале Child-Pugh [8].

При анализе жалоб и физикальном исследовании помимо синдромов, характерных для цирроза печени, нами оценивалось также наличие клинических проявлений, связанных с нарушением функций кишечника. По аналогии с Римскими критериями III, применяемыми для классификации функциональных нарушений желудочно — кишечного тракта, при наличии у пациентов симптомов, характерных для синдрома раздраженной кишки (СРК), нами, как и рядом других авторов, использовался термин «СРК — подобные нарушения» [9]. При этом в зависимости от характера нарушения стула выделялись СРК — подобные нарушения с запором, диареей и смешанного типа. Болевой абдоминальный синдром и синдром метеоризма, если они не сочетались с изменениями частоты стула и консистенции кала, анализировались самостоятельно. Отдельно выделялся также синдром

функциональной желудочной диспепсии, включая варианты эпигастральной боль или постпрандиальный дистресс-синдром [10].

Для выявления избыточного бактериального роста (ИБР) в тонкой кишке всем пациентам был выполнен лактулозный водородный дыхательный тест с использованием анализатора концентрации ионов водорода в выдыхаемом воздухе EC60 Gastrolyzer (Bedfont Tech. Inst., Великобритания). ИБР в тонкой кишке считался доказанным, если концентрация ионов водорода в выдыхаемом воздухе при базальном исследовании или в двух

последовательных измерениях после приема лактулозы превышал 20 ppm [11].

Бактериологическое исследование кала проводилось по общепринятой методике, а интерпретация полученных результатов — в соответствии с Российским отраслевым стандартом [12]. При анализе посевов кала основное внимание уделялось выявлению условно-патогенной микрофлоры, наличие которой, несомненно, свидетельствует о толстокишечном дисбактериозе.

При статистической обработке полученных результатов для анализа количественных признаков использовался критерий Стьюдента, качественных — χ^2 .

Результаты собственных исследований

С учетом клинико-лабораторных показателей из 85 пациентов, включенных в исследование у 23 (27,0%) был установлен ЦП класс А, у 39 (45,3%) — В и у 23 (26,7%) — С. Кишечный дисбиоз был выявлен у 70 (82,4%) больных, из них у 57 (86,3%) из 66 пациентов ЦП алкогольной и у 13 (68,4%) из 19 — вирусной этиологии. Характер нарушений кишечной микрофлоры у пациентов алкогольным и вирусным ЦП существенно не различался. Из 70 больных с наличием кишечного дисбиоза у 23 (32,9%) был выявлен изолированный толстокишечный дисбактериоз и у 47 (67,1%) — сочетанные дисбиотические расстройства (ИБР в тонкой кишке и толстокишечный дисбактериоз).

Частота выявления и характер нарушений кишечной микрофлоры зависели от стадии компенсации ЦП и наличия осложнений портальной гипертензии. Так нормальный состав кишечной микрофлоры имел место у 86,7% пациентов ЦП класса А, и по 6,7% — класса В и С. ИБР в тонкой кишке в сочетании с толстокишечным дисбактериозом выявлялся с одинаковой частотой при ЦП класса В и С, составляя 51,1% и 46,8%, соответственно и лишь у 2,1% — при ЦП класса А. Изолированное нарушение толстокишечной микрофлоры было обнаружено с практически одинаковой частотой у пациентов ЦП класса А и класса В (39,1% и 60,9%, $p > 0,05$, соответственно). У пациентов с нормальным составом кишечной микрофлоры значительно реже наблюдались осложнения портальной гипертензии, частота которых существенно возрастала при наличии кишечного дисбиоза. Так развитие

печеночной энцефалопатии имело место у 20% пациентов ЦП с отсутствием дисбиоза кишечника. В тоже время с сочетанным нарушением тонкой и толстокишечной микрофлоры и изолированным толстокишечным дисбактериозом частота выявления данного осложнения составила 80,9% и у 52,2%, соответственно. Асцит и асцит перитонит, как и гепаторенальный синдром, развивались преимущественно у пациентов с наличием ИБР в тонкой кишке в сочетании с толстокишечным дисбактериозом (таблица 1).

Симптомы желудочной и кишечной диспепсии были обнаружены у 67 (78,8%) из 85 наблюдаемых пациентов, из них у 52 (78,8%) из 66 алкогольной и у 15 (78,9%) из 19 вирусной этиологии ($p > 0,05$). Из 67 больных у 26 (30,6%) имели место проявления функциональной диспепсии по типу постпрандиального дистресс — синдрома, у 32 (37,6%) — СРК-подобные нарушения, из них у 12 (14,1%) — с диареей, у 13 (15,3%) — с запором и у 7 (8,2%) — смешанного типа. Метеоризм и абдоминальный болевой синдром без нарушения частоты стула и формы кала выявлялись у 16 (14,1%) и у 24 (28,2%) пациентов, соответственно, у 25 (25,9%) — отмечались сочетанные проявления диспепсических нарушений. Наличие кишечного дисбиоза было выявлено у 25 (96,2%) из 26 пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом, у 31 (96,9%) из 32 — с СРК-подобными нарушениями, у 100% — с наличием метеоризма, у 20 (83,3%) из 24 — с наличием абдоминального болевого синдрома. Результаты исследования показали, что

Таблица 1.

Состояние кишечного биоценоза в зависимости от степени компенсации ЦП и наличия осложнений ПГ.

Примечание.

В данной таблице верхний индекс обозначает номер графы, с показателем которой имеются статистически достоверные различия.

Признаки	Состояние кишечной микробиоты					
	Норма n - 15		ИБР в тонкой кишке и толстокишечный дисбактериоз n - 47		Изолированный толстокишечный дисбактериоз n - 23	
	n	%	n	%	n	%
Номер графы	1		2		3	
ЦП класс А	13 ²	86,7	1 ^{1,3}	2,1	9 ²	39,1
ЦП класс В	1 ^{2,3}	6,7	24 ¹	51,1	14 ¹	60,9
ЦП класс С	1 ²	6,7	22 ^{1,3}	46,8	0 ²	0
Печеночная энцефалопатия 2-3 степень	3 ²	20	38 ^{1,3}	80,9	12 ²	52,2
Асцит	5 ²	33,3	30 ¹	63,8	9	39,1
Асцит перитонит	0	0	7	14,9	0	0
Гепаторенальный синдром	0	0	9	19,1	1	4,3

клинические проявления желудочной и кишечной диспепсии, значительно чаще выявлялись у пациентов с нарушением нормальной кишечной микрофлоры. При этом следует отметить, что при наличии ИБР в тонкой кишке в клинической

картине преобладали СРК-подобные нарушения с диареей и метеоризм в то время как при толстокишечном дисбиозе обнаруживались СРК-подобные нарушения различных типов с одинаковой частотой.

Обсуждение полученных результатов

В проведенном нами исследовании была установлена высокая частота выявления нарушений кишечного биоценоза у пациентов ЦП (82,4%) и ее связь со степенью компенсации заболевания и наличием осложнений портальной гипертензии. Было показано, что у наблюдаемых пациентов преобладают сочетанные нарушения кишечной микрофлоры, включающие наличие ИБР в тонкой кишке и толстокишечный дисбактериоз и по мере нарастания тяжести ЦП увеличивается частота их выявления. Так, из 70 пациентов ЦП с наличием кишечного дисбиоза у 47 (67,1%) выявлены сочетанные нарушения кишечной микрофлоры и у 23 (32,9%) — изолированный толстокишечный дисбактериоз ($p < 0,001$). Частота выявления ИБР в тонкой кишке при ЦП в проведенном нами исследовании совпадает с литературными данными [5, 7, 13, 14]. В тоже время имеются лишь единичные работы [3], в которых были представлены результаты комплексного исследования тонкокишечной и толстокишечной микрофлоры у пациентов ЦП и связь сочетанных дисбиотических нарушений со степенью компенсации и клинико-лабораторными проявлениями заболевания. Полученные нами данные подтверждают, что сочетанное нарушение кишечной микрофлоры является несомненным фактором, утяжеляющим течение ЦП и способствующим развитию основных осложнений портальной гипертензии.

Для оценки кишечного биоценоза нами использовались современные методы исследования: водородный дыхательный тест с нагрузкой лактулозой для диагностики ИБР в тонкой кишке, специфичность которого составляет 78–100%, чувствительность — 75–93% [11] и бактериологическое исследование кала. Несмотря на то, что при посевах кала исследуемых пациентов выявлялись различные нарушения микрофлоры, нами при диагностике толстокишечного дисбиоза учитывалось только наличие условно патогенной микрофлоры, — стабильного и несомненного признака тяжелых нарушений толстокишечной микрофлоры.

В данной работе, как и в проведенном нами ранее исследовании [4] подтверждена роль кишечного дисбиоза в формировании симптомов желудочной и кишечной диспепсии у пациентов ЦП. Полученные результаты позволяют считать, что наличие у пациентов ЦП диспепсических нарушений с большой долей вероятности может служить диагностическим тестом кишечного дисбиоза, что необходимо учитывать при разработке тактики их ведения.

Заключение: При ЦП нарушения кишечного микробиоценоза были выявлены у 82,4% пациентов с одинаковой частотой при вирусной и алкогольной этиологии, при этом у большинства из них имелось сочетанное нарушение микрофлоры тонкой и толстой кишки. У пациентов с сочетанными нарушениями кишечной микрофлоры тяжесть ЦП и частота развития осложнений ПГ существенно возрасли.

Литература

1. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство: Пер. с англ. Под редакцией З. Г. Апросиной, И. А. Мухина. — М: Гэотар медицина; 1999. — 864 с.
2. Яковенко Э. П., Яковенко А. В. Цирроз печени, клинико — патогенетические аспекты. Фарматека, 2012, № 13, с. 32–36.
3. Жданов К. В., Захаренко С. М., Гусев Д. А. Особенности микробиологии кишечника у больных циррозом печени. Лечение и профилактика, 2012, Т. 3, № 4, с. 36–49.
4. Яковенко Э. П., Каграманова А. В., Яковенко А. В. и соавт. Нарушение состава кишечной микрофлоры в механизмах формирования функциональных расстройств кишечника у больных циррозом печени. Тер. Архив, 2012, № 2, с. 41–45.
5. Almeida J., Galhenage S., Yu J. et al. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease. World J Gastroenterol, 2006, vol. 12, no. 10, pp. 1493–1502.
6. Albillos A., De-la-Hera A., Alvarez-Mon M. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites. The Lancet, 2004, no. 363, pp. 1608–1610.
7. Alexander J. W., Boyce S. T., Babcock G. F. et al. The process of microbial translocation. Ann Surg., 1990, no. 212, pp. 496–512.
8. Pugh R. N., Murray-Lyon I. M., Dawson J. L., et al. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. BrJ Surg., 1973, vol. 60, no. 8, pp. 646–649.
9. Farrokhyar F., Marshall J. K., Easterbrook B. et al. Functional Gastrointestinal Disorders and Mood Disorders in Patients with Inactive Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Impact on Health. Inflamm Bowel Dis., 2006, vol. 12, no. 1, pp. 38–45.
10. Drossman D. A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. Gastroenterology, 2006, vol. 130, no. 5, pp. 1377–1390.
11. Walters B., Vanner S. J. Detection of bacterial overgrowth in IBS using the lactulose H2 breath test: comparison with 14C-Dxylose and healthy controls. Am J Gastroenterol., 2005, no. 100, pp. 1566–1570.
12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации .№ 231 от 9 июня 2003 года утвержден отраслевой стандарт. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника (ОСТ 91500.11.0004–2003) .
13. Bares J., Cvranc J., Kohoutova D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. World J. Gastroenterol., 2010, no. 16, pp. 2978–2990.
14. Bauer T. M., Schwacha H., Steinbruckner B. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxaemia. Am J Gastroenterol, 2002, no. 97, pp. 2364–2370.