

ОБОСНОВАНИЕ ВЫДЕЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С ИЗБЫТОЧНЫМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ РОСТОМ В ТОНКОЙ КИШКЕ

Мечетина Т.А., Быстровская Е.В., Ильченко А.А.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Мечетина Татьяна Анатольевна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8 (495) 304 3062

E-mail: tatyana22_82@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье приведены данные литературы, касающиеся патогенеза и клинических проявлений как постхолецистэктомического синдрома, так и синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР). Приведены сведения о микрофлоре тонкой кишки и факторов, влияющих на ее формирование. Показано, что основные клинические проявления СИБР формируются под влиянием нарушения моторики кишечника, процессов кишечного пищеварения и всасывания. Также приведены собственные результаты, позволившие обосновать выделение клинического варианта постхолецистэктомического синдрома, ассоциированного с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь; синдром избыточного бактериального роста; постхолецистэктомический синдром.

SUMMARY

The article presents the literature data concerning the pathogenesis and clinical manifestations as postcholecystectomical syndrome and syndrome of bacterial overgrowth in the small intestine (ARIS). Was provided information on the microflora of the small intestine and factors affecting its formation. It is shown that the main clinical manifestations of ARIS influenced by intestinal motility disorders, the processes of intestinal digestion and absorption. Are also given own results, which allowed to justify the selection of a clinical variant postcholecystectomical syndrome associated with bacterial overgrowth in the small intestine.

Keywords: gallstone disease, syndrome of bacterial overgrowth; postcholecystectomical syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) занимает одно из ведущих мест в патологии билиарной системы. Внедрение в широкую клиническую практику малоинвазивных хирургических технологий привело к тому, что холецистэктомия стала основным методом лечения желчнокаменной болезни. Однако известно, что в ряде случаев в послеоперационном периоде развиваются различные осложнения, а у 5–40% пациентов — так называемый постхолецистэктомический синдром (ПХЭС).

Однако понимание сути этого синдрома, механизмов развития и объяснение клинической симптоматики ПХЭС долгое время оставались малоизученными.

Начиная с периода выполнений первых операций, продолжают споры о причинах появления

более и диспепсических расстройств, возникающих после удаления желчного пузыря.

По мнению хирургов, основными причинами формирования постхолецистэктомического синдрома являются холедохолитиаз, хронический панкреатит, болезни большого дуоденального сосочка, дивертикулы двенадцатиперстной кишки [1]. В связи с этим жалобы, продолжающие беспокоить больного после операции, являются следствием неполноценного обследования перед операцией [2; 3].

В то же время терапевты считают, что любая холецистэктомия не устраняет причины, способствующие развитию ЖКБ, основными из которых являются билиарная недостаточность и секреция литогенной желчи. После операции патологические процессы, характерные для этого заболевания,

протекают в новых анатомо-физиологических условиях, характеризующихся утратой роли желчного пузыря, дискоординацией работы сфинктерного аппарата билиарного тракта, нарушением нейрогуморальной регуляции процессов желчеобразования и желчевыделения [4]. В связи с этим существовавшие до операции заболевания органов пищеварения обостряются и прогрессируют.

Определенную ясность в споры хирургов и терапевтов внесло определение ПХЭС, предложенное А. А. Ильченко (2004) и рекомендованное V съездом Научного общества гастроэнтерологов России к применению в клинической практике. Это определение наиболее точно отражает патогенетические факторы, ведущие к развитию ПХЭС, а также дает наиболее полное представление об этой нозологической единице. Согласно этому определению, постхолецистэктомический синдром — совокупность функциональных и /или органических изменений, связанных с патологией желчного пузыря или протоковой системы, возникших после холецистэктомии, или усугубленных ею, или развившихся самостоятельно в результате технических погрешностей ее выполнения [4]. Однако до недавнего времени структура ПХЭС не была классифицирована.

На основании анализа клинической симптоматики большого количества больных с удаленным желчным пузырем Е. В. Быстровской [5] были выделены клинические варианты этого синдрома (рис. 1):

- билиарно-диспепсический, включающий в себя ощущение горечи во рту, тошноту, боли в правом подреберье, нарушение стула (чередование запоров и диареи);
- болевой — боли в правом подреберье;
- желтушный, сопровождающийся болями в правом подреберье, субиктеричностью кожных покровов и склер;
- вариант Шарко с интенсивными болями опоясывающего характера, температурой, желухой;
- клинически асимптомный, при котором клинические симптомы отсутствуют, однако при обследовании билиарного тракта выявляют органическую патологию.

Наиболее часто среди выделенных клинических вариантов встречается билиарно-диспепсический вариант. Анализ клинической картины больных с этим вариантом ПХЭС показал, что у части больных отмечалось нарушение стула в виде диареи. Однако причина развития диареи у больных после холецистэктомии оставалась неизвестной. Одной из вероятных причин диареи у таких больных могло быть изменение микрофлоры в тонкой кишке.

В норме у 30% здоровых людей тощая кишка стерильна, у остальных имеет низкую плотность заселения микробами, увеличивающуюся по направлению к толстой кишке. Это условие обеспечивает нормальное пищеварение и всасывание нутриентов в тонкой кишке.

Существует множество факторов, препятствующих колонизации слизистой оболочки тонкой кишки

различными микробами. Наиболее мощной из них является нормальная двигательная функция тонкой кишки. Другие защитные механизмы включают местный клеточный и гуморальный иммунитет слизистой оболочки, интестинальную, панкреатическую и билиарную секрецию и илеоцекальный клапан, предотвращающий рефлюкс содержимого толстой кишки в терминальный отдел подвздошной кишки [6–13]. Важная роль в препятствии колонизации слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки принадлежит кислотообразующей функции желудка.

Утрата одного или нескольких защитных механизмов способствует росту микрофлоры в тонкой кишке в количестве, превышающем физиологические нормы, и обозначается как синдром избыточного бактериального роста (СИБР).

Под синдромом избыточного бактериального роста принято понимать патологическое состояние, обусловленное повышенным заселением тонкой кишки (более 10^5 КОЕ/мл аспирата) преимущественно фекальной микрофлорой, симптомами хронической диареи и мальабсорбции.

При удалении желчного пузыря создаются серьезные предпосылки для развития СИБР. Основные причины формирования СИБР в тонкой кишке после холецистэктомии — снижение барьерной функции желудка (увеличение числа билиарных рефлюксов, вызывающих ощелачивающий эффект и способствующих развитию рефлюкс-гастрита, снижение кислотообразующей функции желудка), нарушение кишечного клиренса, снижение бактерицидного действия желчи вследствие выпадения концентрационной функции желчного пузыря и бактерицидного действия панкреатического сока в связи с хронической внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, обусловленной билиарным панкреатитом.

Клиническое значение СИБР заключается в том, что его наличие сопровождается развитием целого каскада патологических процессов в тонкой кишке. Важным патогенетическим звеном при СИБР, определяющим его клинические проявления, является преждевременная деконъюгация первичных желчных кислот [14–16], осуществляемая тонкокишечной микрофлорой. По данным L. Vala и соавт. [17], у больных с СИБР средний уровень деконъюгированных желчных кислот значительно выше по сравнению с лицами, у которых он отсутствовал, — соответственно 500 мкмоль/л (в диапазоне 40–600) и 10 мкмоль/л (в диапазоне 0–300).

Деконъюгированные желчные кислоты обладают детергентными свойствами и способны повреждать эпителий слизистой оболочки тонкой кишки [18–20]. Вследствие этого снижаются синтез и сорбция ферментов на ее поверхности, что приводит к нарушению мембранного пищеварения и всасывания не только жиров и жирорастворимых витаминов А, D, E, K, но также аминокислот и углеводов [13; 21; 22]. Клинически эти нарушения проявляются креатореей, амилореей и стеатореей.

Следует также отметить, что деконъюгированные желчные кислоты быстро всасываются, что преждевременно выключает их из процессов пищеварения. Вследствие этого усугубляется диарейный синдром.

На формирование клинических симптомов оказывает влияние и нарушение процессов пищеварения и всасывания. Это может быть обусловлено как внешнесекреторной недостаточностью печени и поджелудочной железы, так и тем фактом, что некоторые анаэробы сами или при помощи своих токсинов способны разрушать дисахаридазы щеточной каймы энтероцитов [20], нарушая всасывание углеводов, а через подавление активности энтерокиназы уменьшать действие панкреатических протеаз. Кроме того, нарушение микробиоты в тонкой кишке приводит к сдвигу pH в щелочную сторону, что также ведет к нарушению функций некоторых кишечных ферментов (дисахаридаз, пептидаз и др.). Это приводит к тому, что углеводы не могут ассимилироваться в проксимальной части тонкой кишки, а подвергаются бактериальному гидролизу в ее дистальной части и становятся недоступными для хозяина. Расщепление углеводов бактериями сопровождается выделением водорода, углекислого газа и других газов, что клинически проявляется метеоризмом.

Под воздействием бактерий, продуктов их метаболизма и токсинов в слизистой оболочке кишки развиваются воспалительные и дистрофические изменения вплоть до полного исчезновения микроворсинок и частичной атрофии ворсинок [19], что также отражается на процессах пищеварения и всасывания.

Таким образом, после холецистэктомии создаются реальные условия для формирования СИБР в тонкой кишке. Частота выявления СИБР и степень обсеменения слизистой оболочки тонкой кишки могут объяснить развитие клинических симптомов при его наличии, дать обоснования для разработки адекватных схем лечения.

В связи с этим была определена цель нашего исследования — определить частоту СИБР в тонкой кишке у больных после холецистэктомии, оценить эффективность различных схем лечения антимикробной терапией и на основании полученных данных обосновать выделение клинического варианта ПХЭС, ассоциированного с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 92 больных, перенесших холецистэктомию по поводу холестеринового холецистолитиаза (10 мужчин, 82 женщины; средний возраст — 59 ± 9 лет).

Для диагностики СИБР в тонкой кишке применяли портативный анализатор концентрации ионов водорода в выдыхаемом воздухе *EC60 Gastrolyzer 2*.

Диагностически значимым считали повышение уровня водорода в выдыхаемом воздухе

более чем на 20 ppm. Однако в связи с тем, что у части больных показатели значительно превышали диагностический уровень, нами было выделено 3 степени повышения уровней водородного теста (I степень — повышение на 20–50 ppm, II степень — на 50–100 ppm, III степень — на 100 ppm и более).

Учитывая тот факт, что одной из причин, способствующих снижению бактерицидных свойств желчи, является внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, проводилось изучение частоты хронического панкреатита у 70 больных после холецистэктомии с СИБР по данным трансабдоминальной ультрасонографии (ТУС) и уровню амилазы в крови.

Для оценки влияния кислотопродуцирующей функции желудка у 70 больных ПХЭС с СИБР оценивались результаты интрагастральной pH-метрии («Гастроскан-5», НПО «Исток-Система», Фрязино).

40 больных ПХЭС, сочетающегося с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, были пролечены рифаксимин (Альфа Нормикс 200 мг, *Alfa Wassermann S. p. A*, Италия). Из них 20 человек получали рифаксимин в дозе 800 мг в сутки (19 женщин, 1 мужчина, средний возраст 62 ± 8 лет) и 20 человек по 1200 мг в сутки (18 женщин, 2 мужчин, средний возраст 59 ± 8 лет) в течение 7 дней. Эффективность терапии определялась по динамике клинических симптомов (боль в животе, метеоризм, диарея) с помощью ВАШ и динамике показателей водородного дыхательного теста на 8-й и 30-й день наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным дыхательного водородного теста СИБР в тонкой кишке был выявлен в 76% случаев (у 70 из 92 больных).

Исследования показали, что по данным УЗИ хронический панкреатит у больных ПХЭС, ассоциированным с СИБР, встречается в 71,4% случаев (у 50 из 70 больных). При этом у 30 больных отмечалась мелкоячеистая структура поджелудочной железы и у 20 было увеличение размеров головки поджелудочной железы более 30 мм. У 15 из 50 больных при биохимическом исследовании сыворотки крови выявлено незначительное увеличение уровня амилазы (от 110 до 140 Ед/л, в среднем 126,6 ± 10,4 Ед/л).

При анализе результатов компьютерной интрагастральной pH-метрии выявлено, что у 60 из 70 больных (85,7%) кислотопродуцирующая функция желудка была снижена, из них в 57,1% случаев была гипоацидность, а у 28,6% — анацидность. Полученные результаты подтверждают литературные данные о том, что снижение кислотообразующей функции желудка в сочетании с утратой концентрационной функции желчного пузыря может играть роль в развитии СИБР.

Несмотря на то что нами не изучалась степень внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у этих больных, столь высокая частота обнаружения хронического панкреатита не позволяет исключить роль поджелудочной железы в снижении бактерицидных свойств панкреатического сока, что в сочетании с хронической билиарной недостаточностью, сохраняющейся и после холецистэктомии, может также способствовать формированию СИБР в тонкой кишке.

Анализ динамики клинических симптомов на фоне лечения рифаксимином показал, что на 8-й день терапии у всех больных наблюдалась положительная динамика в виде снижения интенсивности клинических симптомов.

У больных, принимавших рифаксимин в дозе 800 мг/сут, боли уменьшились у 7 (35%),

метеоризм — у 15 (75%), диарея — у 12 (60%). При сравнении с больными, принимавшими рифаксимин в дозе 1200 мг/сут, выявлено, что у этих больных на 8-й день наблюдения жалобы отсутствовали в большинстве случаев: боли исчезли у 12 из 20 (60%), метеоризм — у 18 (90%), диарея — у 15 (75%) (рис. 2).

Эти данные подтверждались положительной динамикой показателей водородного дыхательного теста. Так, у 9 из 20 больных (45%) показатели водородного дыхательного теста нормализовались, у 3 (15%) снизились с 3-й до 1-й степени, у 1 (5%) — с 3-й степени до 2-й и у 7 (35%) уровни водородного теста не изменились. Отмечалось достоверное снижение показателей после лечения по сравнению с исходными показателями (на 105-й и 120-й минутах исследования, $p < 0,05$). При сравнении с больными,

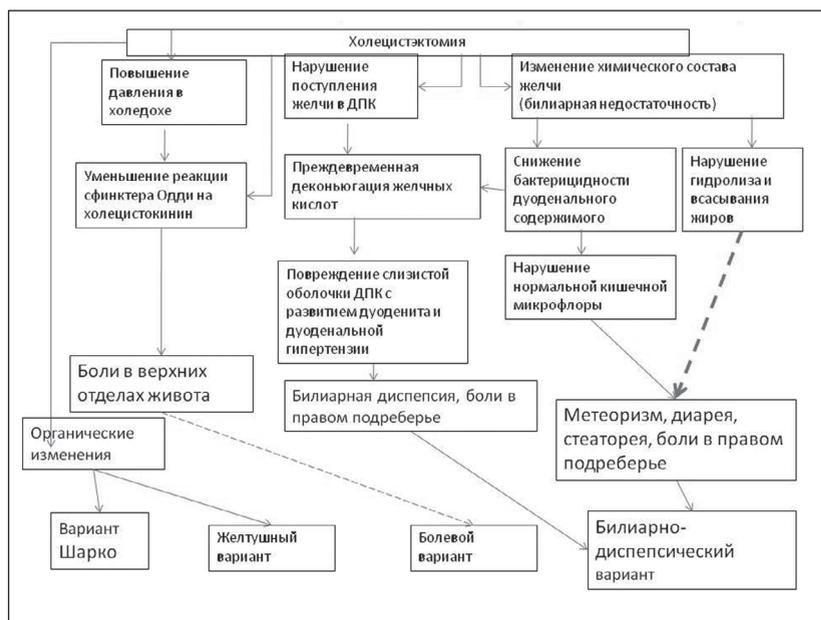


Рис. 1. Патогенез клинических вариантов постхолецистэктомического синдрома

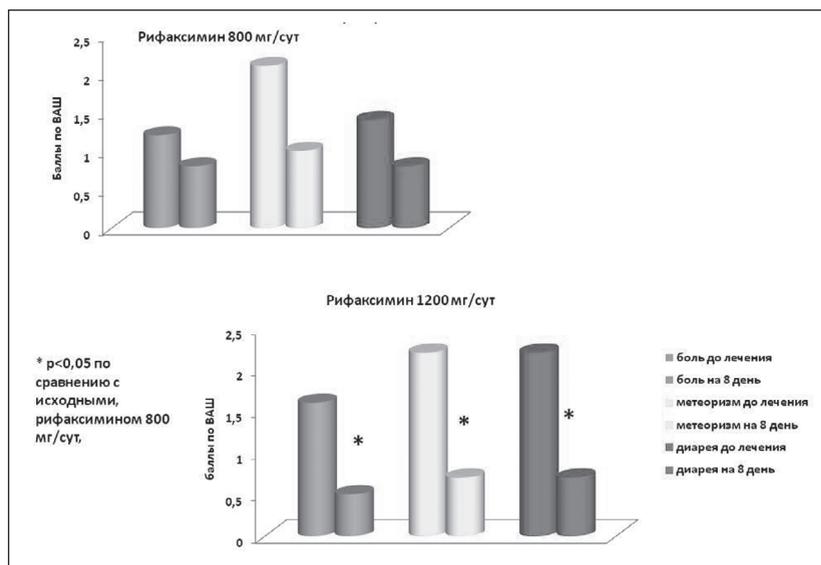


Рис. 2. Динамика клинических симптомов до и после терапии рифаксимином

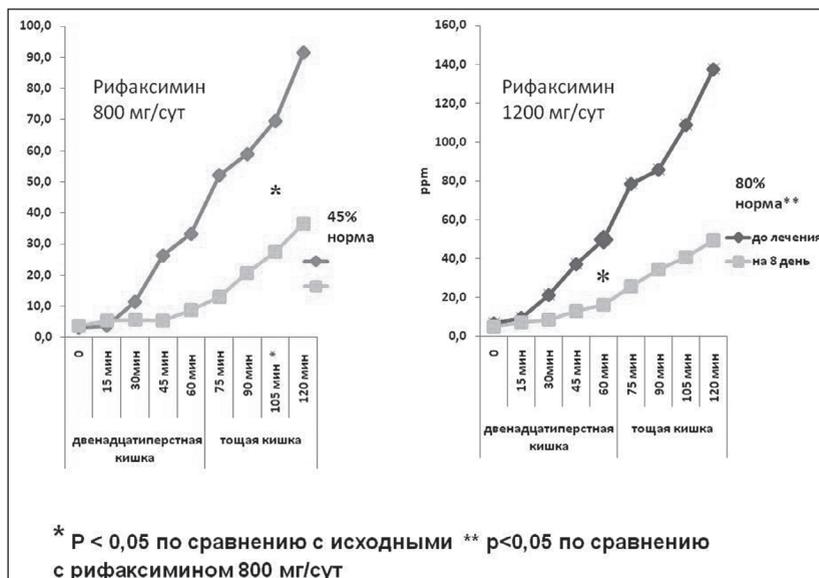


Рис. 3. Динамика показателей водородного дыхательного теста до и после 7-дневной терапии рифаксимином

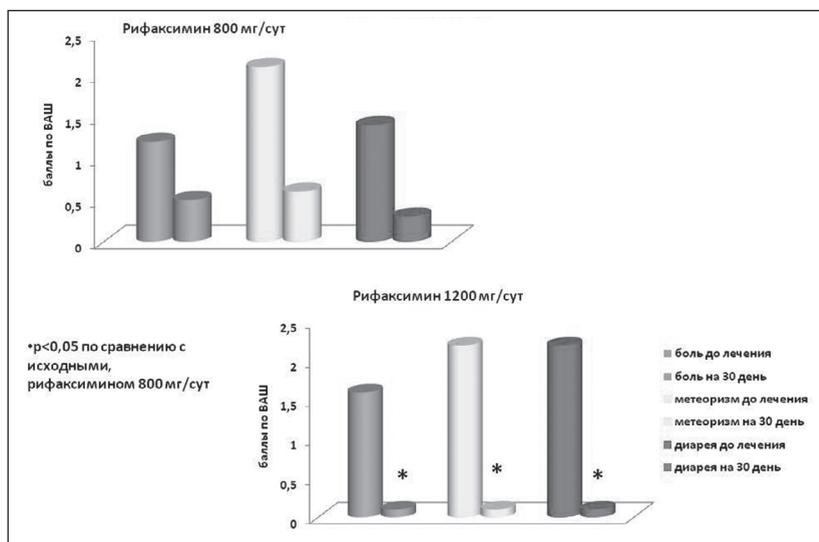


Рис. 4. Динамика клинических симптомов до и через 1 месяц после терапии рифаксимином

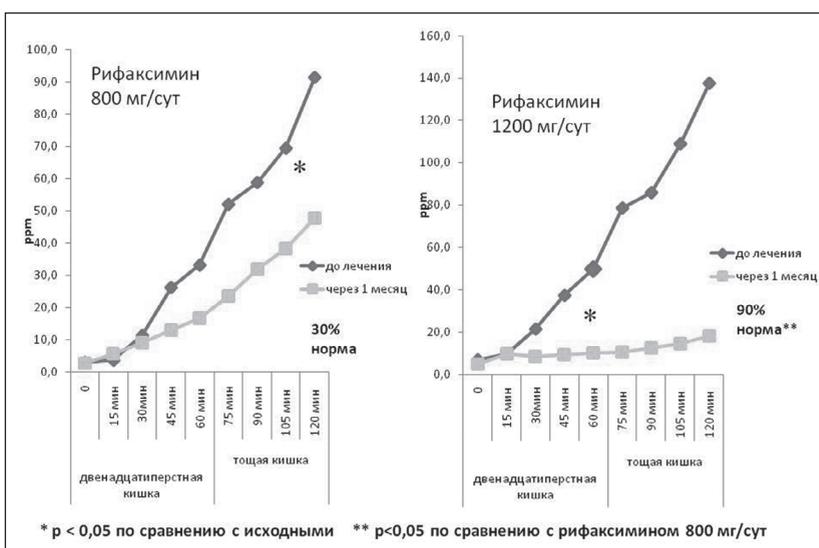


Рис. 5. Динамика показателей водородного дыхательного теста до и через 1 месяц терапии рифаксимином



Рис. 6. Патогенез варианта ПХЭС, ассоциированного с СИБР

принимавшими рифаксимин в большей дозе, выявлено, что в этой группе у 16 (80%) больных показатели водородного дыхательного теста нормализовались, у 2 (10%) снизились с 3-й до 1-й степени, у одного (5%) больного — со 2-й до 1-й степени и у одного (5%) больного уровни водородного теста не изменились. Следует отметить, что достоверное снижение показателей после лечения по сравнению с исходными показателями отмечалось уже на 60-й минуте исследования ($p < 0,05$) (рис. 3).

Таким образом, недельный курс лечения рифаксимином сопровождается положительной динамикой в виде снижения интенсивности клинических симптомов СИБР и нормализации или уменьшения показателей дыхательного водородного теста. При этом более выраженный эффект отмечается при увеличении дозы препарата.

Для оценки отдаленных результатов лечения проведен анализ клинических симптомов и показателей водородного дыхательного теста на 30-й день после терапии рифаксимином.

Как показали исследования, недельная терапия рифаксимином оказывает пролонгированный эффект. Так, на 30-й день наблюдения в группе больных, принимавших рифаксимин в дозе 800 мг/сут, у большинства из них клиническая симптоматика СИБР исчезла: боли отсутствовали у 55% больных, метеоризм — у 70%, диарея — у 75%. Однако у части больных они сохранялись, несмотря на снижение степени их выраженности. При сравнении с больными, получавшими рифаксимин в большей дозе, выявлено, что среди них отмечается достоверно большее число больных с отсутствием жалоб. Так, боли отсутствовали у 85%, метеоризм — у 90%, диарея — у 95% (рис. 4).

Эти данные также подтверждены динамикой показателей водородного дыхательного теста — сохранялось достоверное снижение показателей водородного дыхательного теста после лечения

по сравнению с исходными показателями (на 120-й минуте исследования, $p < 0,05$). Так, у 6 из 20 больных (30%) показатели водородного дыхательного теста нормализовались, у 2 (10%) снизились с 3-й степени до 1-й, у 3 (15%) — с 3-й степени до 2-й, у 1 (5%) — со 2-й степени до 1-й и у 8 (40%) больных уровни водородного теста не изменились.

В группе больных, получавших рифаксимин в дозе 1200 мг/сут, отмечается достоверное увеличение количества больных с нормальными показателями теста ($p < 0,05$): у 18 из них (90%) показатели водородного дыхательного теста нормализовались, у 1 (5%) они снизились с 3-й степени до 1-й, у 1 (5%) — с 3-й степени до 2-й. При этом отмечено достоверное снижение показателей на 60-й и 120-й минутах исследования ($p < 0,05$) (рис. 5).

Таким образом, пролонгированный эффект при применении рифаксимином в дозе 1200 мг/сут более выражен, чем при лечении рифаксимином в дозе 800 мг/сут.

ОБОСНОВАНИЕ ВЫДЕЛЕНИЯ НОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С ИЗБЫТОЧНЫМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ РОСТОМ В ТОНКОЙ КИШКЕ

Таким образом, проведенные исследования позволяют заключить: наличие у больных после холецистэктомии факторов, способствующих избыточному бактериальному росту в тонкой кишке, и клинических симптомов, характерных для этой патологии, высокая частота выявления СИБР по данным водородного дыхательного теста, положительная динамика купирования клинических симптомов и нормализация показателей водородного теста при применении антибактериальной терапии дают убедительное обоснование для расширения классификации клинических вариантов ПХЭС, предложенной Е. В. Быстровской, — выделить

из билиарно-диспепсического варианта **новый клинический вариант ПХЭС, ассоциированного с избыточным бактериальным ростом в тонкой**

кишке (рис. 6), основными клиническими проявлениями которого являются метеоризм, диарея и боли в околопупочной области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузин М. И., Шкроб О. С., Кузин Н. М. и др. Хирургические болезни. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
2. Брехов Е. И., Калинин В. В. Моторно-эвакуаторные нарушения и их медикаментозная коррекция при постхолецистэктомическом синдроме // Мат. научно-практ. конф., посвященной 35-летию УНМЦ УД Президента РФ. — М., 2003. — С. 174–175.
3. Булавина Т. А. Биохимические аспекты литогенеза: обзор // Патол. физиол. и эксперим. тер. — 1996. — № 3. — С. 45–46.
4. Ильченко А. А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. — М.: Анахарсис, 2006. — 448 с.
5. Быстровская Е. В. Постхолецистэктомический синдром: клинические варианты, прогнозирование и профилактика: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2010. — 37 с.
6. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н., Прихно Н. И. и др. Летучие жирные кислоты и их диагностическое и прогностическое значение в гастроэнтерологической клинике // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 5. — С. 63–70.
7. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н., Дубинин А. В. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения. (обзор) // Тер. арх. — 2001. — № 2. — С. 67–72.
8. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. — 2006. — № 2. — С. 4–18.
9. Ардатская М. Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания // Поликлиника. — 2009. — № 2. — С. 38–40.
10. Белоусова Е. А., Никитина Н. В., Мишуrowsкая Т. С. и др. Возможности препаратов на основе микробных метаболитов для восстановления кишечной микробиоты // Consilium Medicum. — 2005. — № 9. — С. 13.
11. Белоусова Е. А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему // Фарматека. — 2009. — № 2. — С. 8–16.
12. Логинов А. С., Парфенов А. И. Болезни кишечника. — М.: Медицина, 2000. — 630 с.
13. Парфёнов А. И., Иручкина Н., Осипов Г. А. Дисбактериоз кишечника: вопросы биологической терапии // Трудный пациент. — 2007. — № 5. — С. 32–34.
14. Sioco L., Salvagnini M. Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin // Minerva Gastroenterol Dietol. — 2006. — Vol. 52, № 1. — P. 89–95.
15. Lin H. C., Zhao X. T., Wang L. Jejunal brake: inhibition of intestinal transit by fat in the proximal small intestine // Dig. Dis. Sci. — 1996. — Vol. 41. — P. 326–329.
16. Quera P. R., Quigley E. M., Madrid S. A. M. Small intestinal bacterial overgrowth // Rev. Med. Chile. — 2005. — Vol. 133. — P. 1361–1370.
17. Bala L., Ghoshal U. C., Ghoshal U. Malabsorption syndrome with and without small intestinal bacterial overgrowth: a study on upper-gut aspirate using ¹H NMR spectroscopy // Magn. Reson. Med. — 2006. — Vol. 56, № 4. — P. 738–744.
18. Murphy G. M. Depressing acid, deconjugating bile // Gut. — 1998. — Vol. 42. — P. 154–155.
19. Zaidel O., Lin H. C. Uninvited Guests: The Impact of Small Intestinal Bacterial Overgrowth on Nutritional Status // Pract. Gastroenterol. — 2003. — Vol. XXVII, № 7. — P. 24–37.
20. Крумс Л. М. Значение дисбактериоза кишечника в патогенезе хронической диареи при целиакии и синдроме короткой тонкой кишки // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 11. — С. 58–62.
21. Шульпекова Ю. О. Избыточный бактериальный рост в кишечнике: патогенетические особенности и лечебные подходы // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 5. — С. 281–285.
22. Shindo K., Yamazaki R., Koide K. et al. Alteration of bile acid metabolism by cimetidine in healthy humans // J. Investig. Med. — 1996. — Vol. 44. — P. 462–469.

