

РОЛЬ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА И ЭНДОТОКСИНЕМИИ В РАЗВИТИИ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ГЕМИКОЛЭКТОМИИ

Лазебник Л.Б., Ли И.А., Варванина Г.Г.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Ли Ирина Алексеевна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 304 7423, 8 (903) 684 1103

E-mail: E-mail: gastroenter@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Состояние динамического равновесия между организмом хозяина, микроорганизмами, его заселяющими, и окружающей средой принято называть «эубиоз», при котором здоровье человека находится на оптимальном уровне. Развитие заболеваний желудочно-кишечного тракта, требующих хирургического вмешательства, определяется не только степенью активности патологического процесса, эндотоксикоза, уровнем дисбиотических нарушений кишечника, но и нарушениями в системе иммунитета больного. Целью нашего исследования явилось изучение влияния микробиоценоза кишечника и эндотоксинемии на развитие сопутствующих заболеваний и функциональное состояние печени у больных после гемиколэктомии. Обследовано 365 больных после перенесенной операции гемиколэктомии (правосторонней и левосторонней).

Результаты: нарушения в микробиоценозе кишечника, которое чаще всего отмечалось у больных после левосторонней гемиколэктомии, приводит к развитию эндотоксинемии, ее токсическое влияние на печень реализуется в развитии стеатоза печени и стеатогепатита. Таким образом, левосторонняя гемиколэктомия увеличивает риск развития стеатогепатита в отдаленном периоде, что может сказываться на основных функциях печени и развитии других метаболических нарушений. Гиперэндотоксинемия, развивающаяся у больных вследствие нарушения микробиоценоза после левосторонней гемиколэктомии, увеличивает риск развития заболеваний панкреато-дуоденальной зоны и сердечно-сосудистых изменений. Безусловно, патогенез развития этих заболеваний не определяется левосторонней гемиколэктомией, но ее проведение вносит свой вклад в развитие и прогрессирование этих заболеваний.

Ключевые слова: гемиколэктомия; дисбиоз кишечника; эндотоксинемия; функциональное состояние печени.

SUMMARY

The state of dynamic equilibrium between the host micro-organisms, it settled, and the environment called "eubiosis" in which human health is at an optimum level. The development of the gastrointestinal tract requiring surgical intervention was determined not only by the degree of pathological process activity, endotoxemia level dysbiotic bowel disturbances, but also disturbances in the patient's immune system.

The aim of our study was to examine the influence of gut microbiota and endotoxemia on the development of comorbidity and functional status of the liver in patients after hemicolectomy. Were studied a total of 365 patients after undergoing surgery hemicolectomy (right-and left-handed).

Results: violations in microbiocenosis intestine, which is most frequently observed in patients after left-sided hemicolectomy, leads to the development of endotoxemia, its toxic effects on the liver, were realized in the development of liver steatosis and steatohepatitis. Thus, the left-sided hemicolectomy increases the risk of steatohepatitis in the late period, which may affect the core functions of the liver and the development of other metabolic disorders. Hyperendotoxemia that was developed in patients as a result of violations of microbiota after left-sided hemicolectomy, increases the risk of developing diseases pancreat-duodenal zone and cardiovascular changes. Certainly, the pathogenesis of these diseases was not determined by left-sided hemicolectomy, but her conduct contributed to the development and progression of these diseases.

Keywords: hemicolectomy; bowel dysbiosis; endotoxemia; the functional state of liver.

Состояние динамического равновесия между организмом хозяина, микроорганизмами, его заселяющими, и окружающей средой принято называть «эубиоз», при котором здоровье человека находится на оптимальном уровне. При дисбиозе нарушается состояние динамического равновесия между всеми ее компонентами (макро- и микроорганизмом и средой обитания) [1–3]. У больных с различными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта дисбиоз кишечника развивается в результате воздействия на организм многообразных факторов риска (оперативные вмешательства, антибактериальная терапия, сниженный иммунный статус, наличие гнойно-воспалительных процессов, стресс и др.). Гемиколэктомия (*hemicolectomia*) — это хирургическое удаление примерно половины ободочной кишки (толстой кишки); правой или левой половины ободочной кишки [4–6].

Коррекция нарушенного бактериального равновесия кишечника и его поддержание на оптимальном уровне является одной из важных проблем в комплексном лечении данной группы больных. Развитие заболеваний желудочно-кишечного тракта, требующих хирургического вмешательства, определяется не только степенью активности патологического процесса, эндотоксикоза, уровнем дисбиотических нарушений кишечника, но и нарушениями в системе иммунитета больного [7; 8].

В литературе практически нет работ по комплексному исследованию больных после гемиколэктомии. Не разработаны методические подходы к ведению больных после гемиколэктомии и их медикаментозной коррекции.

Поэтому целью нашего исследования явилось изучение влияния микробиоценоза кишечника и эндотоксинемии на развитие сопутствующих заболеваний и функциональное состояние печени у больных после гемиколэктомии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленной цели нами было обследовано 365 больных после перенесенной гемиколэктомии в период 2004–2008 гг. Больные находились на амбулаторном и стационарном лечении в отделении патологии кишечника ЦНИИ гастроэнтерологии. Критериями включения больных в исследование были: больные мужского и женского пола в возрасте от 30 до 85 лет; больные, перенесшие в анамнезе операцию гемиколэктомии по причине злокачественных опухолей, полипов, осложненной дивертикулярной болезни и болезни Крона различных отделов толстой кишки; отдаленный период после операции (от 3 до 12 лет). В исследование не включались больные с рецидивами злокачественного роста, а также метастатическими поражениями печени; больные, ранее оперированные на пищеводе, желудке, желчном пузыре и тонкой кишке; больные с имеющейся колостомой.

Среди 365 больных, перенесших операцию гемиколэктомии, были лица обоего пола в возрасте от 30 до 85 лет, из них 149 мужчин (40,8%) и 216 женщин (59,2%) (табл. 1).

Объем операций при правосторонней гемиколэктомии ограничивался резекцией ободочной кишки с сохранением илеоцекального клапана и /или с наложением илеотрансверзоанастомоза. При левосторонней гемиколэктомии объем операции ограничивался резекцией левой части толстой кишки с сохранением прямой кишки. Всем больным проводилось обследование, включающее в себя общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Для выявления степени выраженности дисбиотических проявлений проводилось бактериологическое исследование кала. Согласно классификации С. Д. Митрохина (1996), В. М. Бондаренко и соавт. (1998) выделяли 4 степени дисбактериоза [9; 10]:

1. Латентная, компенсированная — характеризуется увеличением или уменьшением количества кишечной палочки, бифидо- и лактофлора не изменена.

2. Субкомпенсированная — характеризуется незначительным снижением бифидобактерий, количественными и качественными изменениями кишечной палочки, увеличением уровня условно патогенных бактерий, грибов рода *Candida*.

3. Значительно снижен уровень бифидобактерий, снижен уровень лактофлоры и резко изменено количество кишечной палочки, увеличен уровень группы условно патогенных бактерий и грибов рода *Candida*.

4. Отсутствует бифидофлора, значительно снижено количество лактофлоры, увеличено или уменьшено количество кишечной палочки, возрастает число облигатных, факультативных и не характерных для здорового человека видов условно патогенных микроорганизмов.

Исследование и оценка результатов проводились в ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Уровень эндотоксина и белок, связывающий эндотоксин (Human LBP) в крови, определялись иммуноферментным методом, коммерческим набором *Hycult biotechnology b. v.* на анализаторе фирмы *ChemWell Awareness technology Inc.* Нормальные значения эндотоксина соответствовали от 0,01 до 10 EU/ml и белка, связывающего эндотоксин (Human LBP), от 4,4 до 10 ng/ml.

Функциональное состояние печени оценивали по результатам биохимического анализа, включающего исследование уровня билирубина, общего белка и активности ферментов: АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТП и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости. Для исключения аутоиммунной, вирусной и /или алкогольной этиологии поражения печени больным было проведено клинко-лабораторное обследование на наличие маркеров

вирусов гепатита В и С, антител к митохондриям 2-го типа, антинуклеарного фактора, антител к нейтрофилам. Наличие или отсутствие хронической алкогольной интоксикации дифференцировали согласно опроснику теста CAGE.

В обследованных нами группах больных после ЛГК и ПГК были обнаружены маркеры поражения печени другой этиологии у 32 больных — 12 больных, перенесших ПГК, и 20 больных после ЛГК, которые были исключены из дальнейшей оценки функционального состояния печени.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программы *Statistic 6,0*. Рассчитывались среднее значение, ошибка средней (квадратичное отклонение). Для анализа взаимосвязи полученных значений проводили корреляционный анализ. Для оценки достоверности разницы значений использовали критерий *t*, для анализа непараметрических изменений использовали χ^2 или критерий Фишера. Достоверными считали изменения при ошибке первого рода альфа менее 0,001 и чувствительности (ошибке второго рода) β более 80%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая симптоматика у больных после операции гемиколэктомии характеризуется разнообразием жалоб в зависимости от локализации резекции толстой кишки и наличия сопутствующих заболеваний. Были учтены жалобы, которые беспокоили больных регулярно, на протяжении не менее 3 месяцев в год. Все предъявляемые больными жалобы представлены в *табл. 2*.

Наиболее частой жалобой больных были боли в области живота, их предъявляли практически все больные, но отмечались особенности, связанные с локализацией гемиколэктомии. У больных после левосторонней (ЛГК) и правосторонней (ПГК) гемиколэктомии отмечались достоверные различия в локализации болевого синдрома. У больных после ЛГК он чаще встречался в области правого подреберья, а при ПГК они чаще локализовались в околопупочной области. По остальным зонам локализации болей в животе достоверных различий

не было. Достоверно чаще при ЛГК отмечалось снижение аппетита. Основные различия в группах больных с различной локализацией гемиколэктомии были связаны с жалобами, которые характеризуют функциональные и моторные нарушения со стороны кишечника. У больных с ЛГК достоверно чаще, чем у больных с ПГК, отмечались вздутие, симптомы расстройства стула: запоры, диарея.

Изменения бактериальной флоры были оценены по степени дисбиоза, на *рис. 1* представлено распределение больных по степени дисбиоза в группах больных после левосторонней и правосторонней гемиколэктомии.

Первая степень отмечалась у 9 (18%) больных после ЛГК и у 34 (68%) больных после ПГК, достоверность разницы по $\chi^2 = 23,5; p < 0,001$. Вторая степень отмечалась у 12 (24%) после ПГК и 17 (34%) — после ЛГК, достоверность разницы по $\chi^2 = 0,8; p = 0,38$. Третья степень дисбиоза была выявлена у 4 (8%) больных после ПГК и у 21 (42%) — после ЛГК, достоверность разницы по $\chi^2 = 13,7; p < 0,001$. Наиболее выраженная 4-я степень дисбиоза отмечалась только у 3 (6%) больных после ЛГК.

Одной из задач нашего исследования было изучение функционального состояния печени в связи с развивающейся эндотоксинемией у больных после гемиколэктомии. В *табл. 3* представлены результаты лабораторного исследования крови у обследуемых групп больных.

Исследование функционального состояния печени показало, что у больных после ЛГК достоверно выше активность ферментов печени и билирубина, чем у больных, перенесших ПГК. Средние значения активности ферментов печени: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП у больных после ЛГК были также достоверно выше нормы. В связи с этим больные были разделены в зависимости от наличия цитолитического или холестатического лабораторных синдромов на две подгруппы. Результаты такой группировки больных представлены на *рис. 2*.

Повышение АСТ и АЛТ у обследованных больных не превышало двух норм и отмечалось у 165 (85%) больных, перенесших ЛГК, и только у 20 (14%) больных после ПГК, достоверность разницы в распространенности цитолитического синдрома

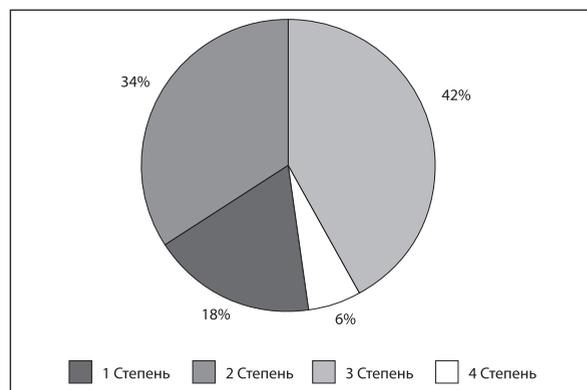
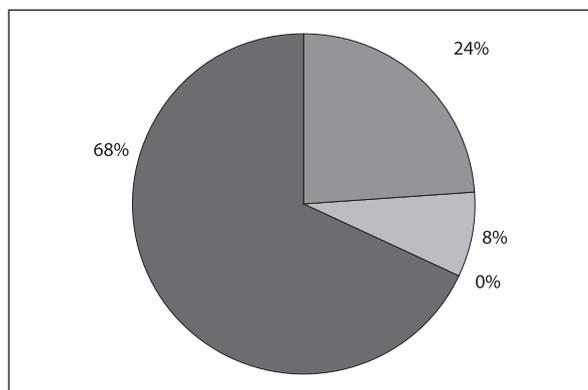


Рис. 1. Распределение больных после правосторонней (А) и левосторонней (Б) гемиколэктомии в зависимости по степени дисбиоза толстой кишки

в данных подгруппах больных составляло $\chi^2 = 33,1, p < 0,001$. Часто увеличение выше нормальных значений ЩФ и ГГТП также было выше у больных после ЛГК, оно составляло 87 (45%) больных, в то время как у больных после ПГК было 9 (6,5%) случаев с повышением активности данных ферментов, $\chi^2 = 56,3, p < 0,001$.

Для уточнения характера повреждения печени всем больным было проведено ультразвуковое исследование печени, при котором была установлена следующая патология в изучаемых подгруппах больных.

По данным УЗИ органов брюшной полости наличие признаков жировой дистрофии печени выявлено у 40% обследованных больных: у 25 больных после ПГК и у 109 больных после ЛГК, достоверность разницы по $\chi^2 = 47,6, p < 0,001$. Увеличение размеров печени выявлено у 94 больных после левосторонней гемиколэктомии и у 19 больных после правосторонней гемиколэктомии, достоверность разницы по $\chi^2 = 47,2, p < 0,001$. Умеренное повышение эхогенности ткани печени диагностировалось у 86 больных после левосторонней гемиколэктомии и у 12 больных после правосторонней гемиколэктомии, соответственно достоверность разницы по $\chi^2 = 51,4, p < 0,001$.

У 49 (25%) больных в группе после левосторонней гемиколэктомии на фоне изменений, характерных для жировой дистрофии печени, отмечалось появление выраженной неоднородности структуры печени, резкое обеднение сосудистого рисунка у 32 (16,5%) больных, что свидетельствовало о комбинации жировой инфильтрации печени с фиброзными изменениями, а именно о наличии стеатогепатита, среди больных после ПГК таких ультразвуковых изменений ткани печени не отмечалось.

На основании совокупности данных ультразвукового исследования печени и результатов функциональных печеночных проб у обследованной группы больных было определена частота стеатоза печени и неалкогольного стеатогепатита в группах больных после ЛГК и ПГК (рис. 3).

Достоверной разницы в частоте стеатоза печени у больных с различной локализацией колэктомии не было ($z = 0,13, p = 0,896$), в то время как стеатогепатит встречался достоверно чаще у 95 больных после ЛГК и 20 больных после ПГК ($z = 6,463, p < 0,001$).

Одной из причин развития у больных патологии печени является эндотоксинемия. Обладающий большим спектром биологических свойств, эндотоксин считается одним из наиболее активных биологических соединений. Эндотоксины, проникая через слизистую оболочку кишечника, поступают сначала в местную (интестинальную), а затем и через воротную систему в печень, способны инициировать в ней различные повреждения, включая жировое перерождение ее паренхимы [11; 12].

В нашем исследовании степень эндотоксинемии определяли по концентрации эндотоксина и белка, связывающего эндотоксин (Human LBP) в крови у больных, перенесших гемиколэктомию, и сравнили уровень эндотоксинемии с контрольной группой больных, у которых при клинико-инструментальном обследовании не было обнаружено каких-либо изменений со стороны кишечника. Выявлено, что уровень эндотоксина и белка, связывающего эндотоксин, был достоверно выше в группе больных после левосторонней гемиколэктомии по сравнению с группой после правосторонней гемиколэктомии и контрольной группой, при этом среднее значение эндотоксина в крови у больных после ЛГК было выше нормы (табл. 4).

Для уточнения роли эндотоксинемии в развитии поражения печени был проведен анализ взаимосвязи между активностью ферментов, характеризующих функциональное состояние печени, и уровнем эндотоксинемии. Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 5.

Получена сильная прямая корреляционная зависимость между активностью цитолитического

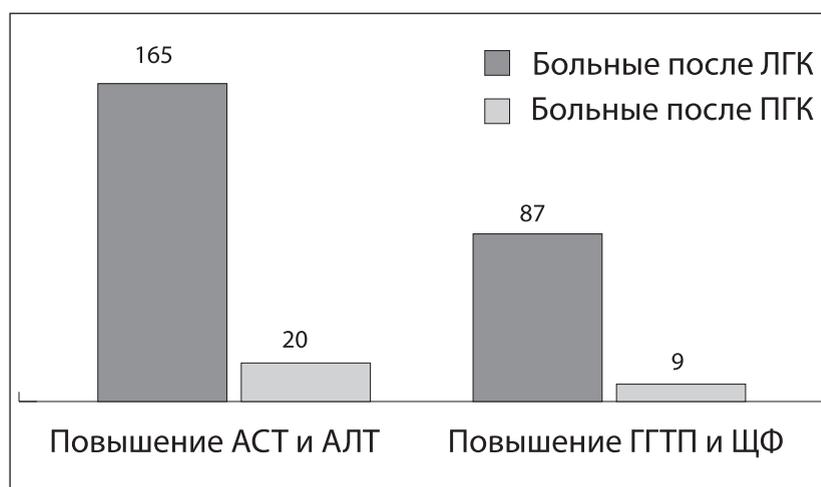


Рис. 2. Количество больных с цитолитическим и холестатическим синдромом в подгруппах больных в зависимости от локализации гемиколэктомии

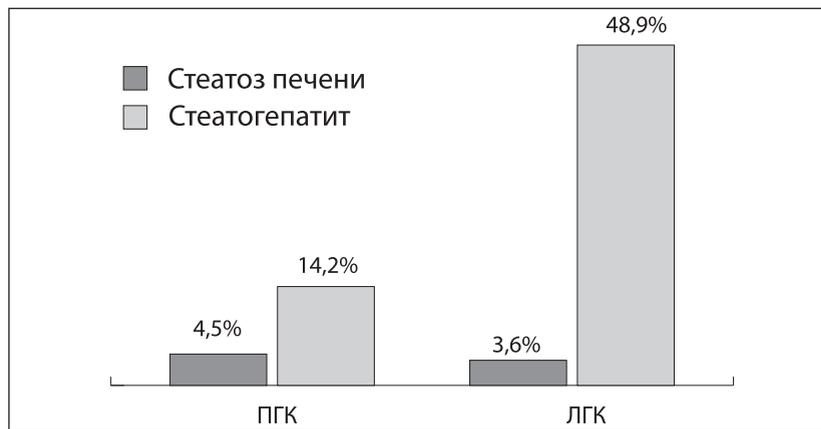


Рис. 3. Частота стеатоза печени и стеатогепатита у больных, перенесших гемикол-эктомия различной локализации

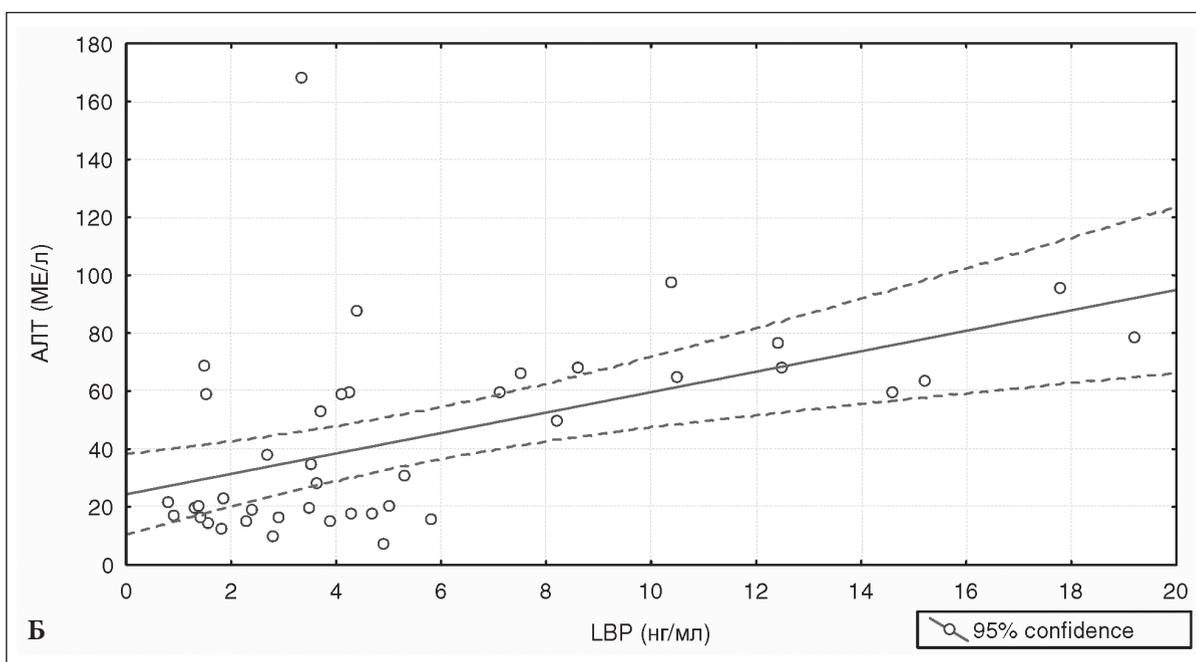
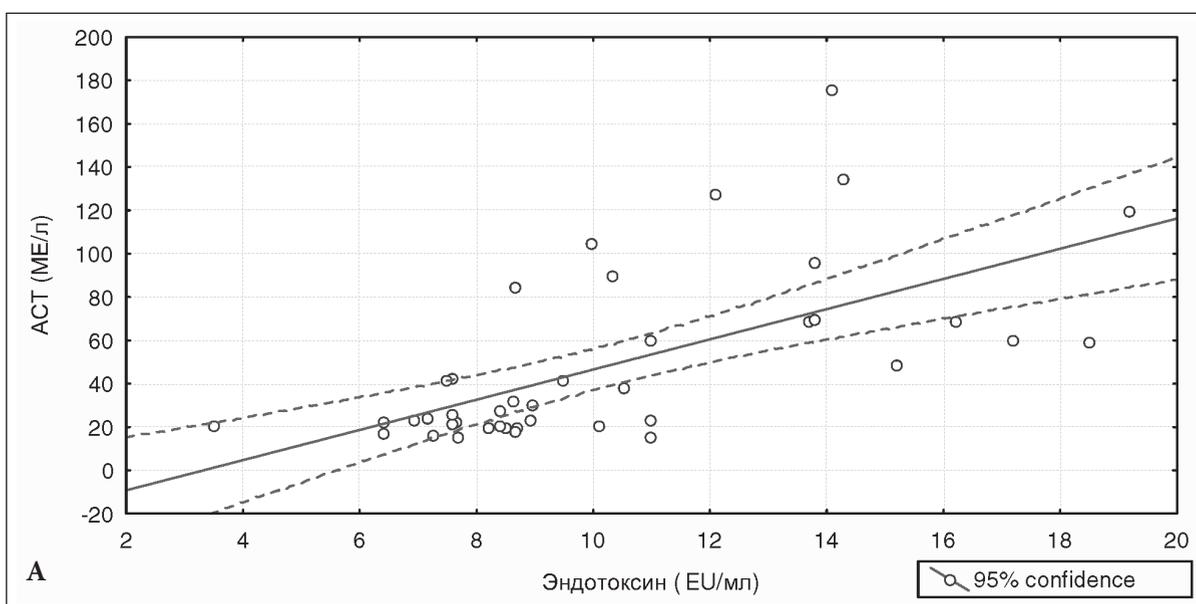


Рис. 4. Изменение активности цитолитических ферментов в зависимости от уровня эндотоксина (А) и белка, связывающего эндотоксин (Б)

синдрома и щелочной фосфатазы. Эти данные, так же как и данные регрессионного анализа (рис. 4, 5), подтверждают тесную взаимосвязь между поражением печени и уровнем эндотоксинемии.

Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что одной из причин развития стеатогепатита является эндотоксинемия, которая развивается вследствие нарушения микробиоценоза кишечника. Для уточнения выдвинутого предположения был проведен анализ частоты стеатогепатита у больных, перенесших гемиколэктомия, в зависимости от уровня эндотоксинемии. Для этого больные были распределены на две подгруппы в зависимости от уровня эндотоксина в крови. В 1-ю группу вошли больные с уровнем эндотоксина до 10 EU/мл — всего 162 больных (110 больных после ПГК и 52 больных после ЛГК), во 2-ю группу — более

10 EU/мл — были включены 203 человека (41 больной, перенесших ПГК, и 162 больных после ЛГК). Повышение уровня эндотоксина выше нормальных значений приводило к достоверному увеличению уровня печеночных ферментов, и частота стеатогепатита, по данным ультразвукового и биохимического исследования, была в 10 раз выше.

При изучении развития сопутствующих заболеваний у больных после гемиколэктомии было установлено, что частота заболеваний панкреато-билиарной зоны и сердечно-сосудистых заболеваний была выше у больных после ЛГК, где уровень эндотоксина и частота эндотоксинемии были выше.

Для уточнения роли эндотоксинемии были проанализированы частота этих

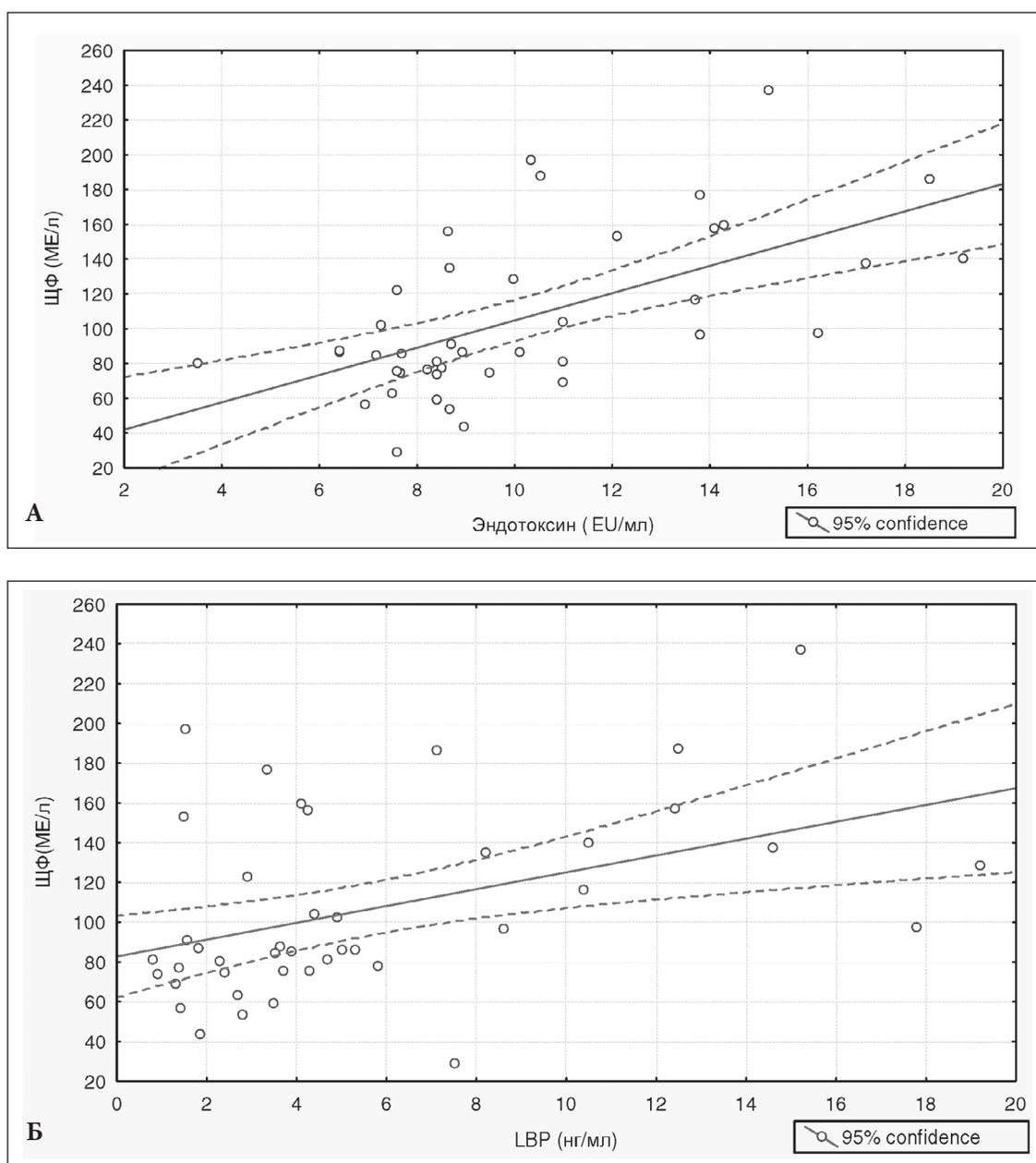


Рис. 5. Изменение активности щелочной фосфатазы в зависимости от уровня эндотоксина (А) и белка, связывающего эндотоксин (Б)

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ПОЛА				
	Правосторонняя гемиколэктомия		Левосторонняя гемиколэктомия	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Всего больных	151	41,4	214	58,6
Мужчин	64	42,4	85	39,7
Женщин	87	57,6	129	60,2
Средний возраст (лет)	67,8 ± 12,4		59,7 ± 16,3	

Таблица 2

ЧАСТОТА РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ГЕМИКОЛЭКТОМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ РЕЗЕКЦИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ				
Клинические симптомы		Правосторонняя гемиколэктомия (<i>n</i> = 151)	Левосторонняя гемиколэктомия (<i>n</i> = 214)	Достоверность разницы по χ^2 , <i>p</i>
Болевой синдром	в правом подреберье	54 (35,7%)	137 (64,0%)	< 0,001
	в эпигастральной области	48 (31,8%)	62 (29,0%)	= 0,64
	в левом подреберье	21 (13,9%)	51 (23,8%)	= 0,27
	в околопупочной области	95 (62,9%)	74 (34,6%)	< 0,001
	в проекции толстой кишки	62 (41,0%)	89 (41,6%)	= 0,9
	без локализации	34 (22,5%)	44 (20,5%)	= 0,75
Сухость во рту		51 (33,8%)	92 (43,0%)	= 0,095
Отрыжка воздухом		27 (17,9%)	46 (21,5%)	= 0,473
Изжога		24 (15,9%)	39 (18,2%)	= 0,66
Тошнота		47 (31,1%)	56 (26,2%)	= 0,358
Горечь во рту		35 (23,2%)	59 (27,6%)	= 0,41
Метеоризм		104 (68,9%)	175 (81,8%)	= 0,006
Запоры		12 (7,9%)	137 (64,1%)	< 0,001
Диарея		6 (3,9%)	67 (31,3%)	< 0,001
Чувство неполного опорожнения		14 (9,3%)	22 (10,3%)	= 0,89
Неустойчивый стул		10 (6,6%)	6 (2,8%)	= 0,135
Аппетит	сохранен	96 (63,5%)	59 (27,5%)	< 0,001
	снижен	25 (16,5%)	69 (32,2%)	= 0,001
	повышен	30 (19,9%)	86 (40,2%)	< 0,001
Общая слабость, утомляемость		62 (41,0%)	105 (49,1%)	= 0,16

заболеваний до операции (по данным медицинской документации на момент оперативного вмешательства) и частота этих заболеваний на момент обследования. Результаты такого обследования представлены в табл. 7.

При проведении данного анализа было установлено, что до операции между больными после ЛГК и ПГК достоверной разницы не было. За период,

прошедший после гемиколэктомии, число заболеваний увеличилось среди больных после как ЛГК, так и ПГК, но при ЛГК рост заболеваемости был достоверно выше и к моменту обследования больных частота сопутствующих заболеваний в группе больных после ЛГК была достоверно выше, чем в группе больных после ПГК. Учитывая выявленные тенденции, были рассчитаны значения относительного риска

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ГЕМИКОЛЭКТОМИИ ($M \pm s$)			
Показатели	Правосторонняя гемиколэктомия ($n = 139$)	Левосторонняя гемиколэктомия ($n = 194$)	Достоверность разницы между группами
Билирубин общий (мкмоль/л)	11,16 \pm 2,99	13,84 \pm 3,4	$t = 7,4; p < 0,001$
АСТ (Ед/л)	23,43 \pm 8,71	84,19 \pm 38,1*	$t = 18,45; p < 0,001$
АЛТ (Ед/л)	24,68 \pm 16,23	75,60 \pm 27,4*	$t = 19,6; p < 0,001$
ГГТП (Ед/л)	25,59 \pm 3,79	74,81 \pm 5,83*	$t = 87,2; p < 0,001$
ЩФ (Ед/л)	72,96 \pm 17,6	153,67 \pm 28,15*	$t = 29,8; p < 0,001$

Примечание: * — достоверная разница по сравнению с нормой ($p < 0,05$).

Таблица 4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭНДОТОКСИНА И БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЭНДОТОКСИН В КРОВИ, У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ГЕМИКОЛЭКТОМИЮ			
Маркеры	Правосторонняя гемиколэктомия ($n = 139$)	Левосторонняя гемиколэктомия ($n = 194$)	Контрольная группа ($n = 105$)
Эндоотоксин (ЕУ/мл)	8,7 \pm 1,24**	13,4 \pm 3,24**,*	6,3 \pm 2,15
Белок, связывающий эндоотоксин (Human LBP, ng/мл)	3,6 \pm 2,0**	9,1 \pm 5,3**,*	2,4 \pm 0,17

Примечание: * — достоверность разницы между группами больных после гемиколэктомии ($p < 0,05$); ** — достоверность разницы между группами больных после гемиколэктомии по сравнению с контрольной группой, по критерию Даннета ($p < 0,05$).

Таблица 5

КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЭНДОТОКСИНЕМИИ И АКТИВНОСТЬЮ ПЕЧЕНОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ					
	АЛТ	АСТ	Билирубин	ГГТП	ЩФ
Эндоотоксин	0,6241 $p < 0,001$	0,6305 $p < 0,001$	0,1565 $p = 0,322$	0,1324 $p = 0,403$	0,5950 $p < 0,001$
Белок, связывающий эндоотоксин (Human LBP)	0,5092 $p = 0,001$	0,4653 $p = 0,002$	0,0583 $p = 0,714$	0,0012 $p = 0,099$	0,4333 $p = 0,004$

развития заболеваний панкреато-дуоденальной зоны и сердечно-сосудистых заболеваний у больных после ЛГК относительно больных после ПГК. Рассчитанные относительные риски представлены в табл. 8.

Проведенный расчет показал, что у больных после ЛГК риск развития ЖКБ, хронического панкреатита, стеатогепатита, ИБС, АГ, ДАЭ достоверно выше. Наибольший относительный риск отмечался по развитию стеатогепатита.

ВЫВОДЫ

По данным бактериологического исследования было установлено, что после левосторонней гемиколэктомии в отличие от правосторонней отмечаются более частые и выраженные изменения микрофлоры

кишечника, приводящие к более выраженной частоте тяжелых форм дисбиоза.

Уровень эндоотоксина и белка, связывающего эндоотоксин, был достоверно выше в группе больных после левосторонней гемиколэктомии по сравнению с группой после правосторонней гемиколэктомии и контрольной группой.

Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что одной из причин развития стеатогепатита является эндоотоксинемия, которая развивается вследствие нарушения микробиоценоза кишечника.

Нарушения в микробиоценозе кишечника, которые чаще всего отмечались у больных после левосторонней гемиколэктомии, приводят к развитию эндоотоксинемии, ее токсическое влияние на печень реализуется в развитии стеатоза печени и стеатогепатита. Таким образом, левосторонняя

Таблица 6

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ И ЧАСТОТА СТЕАТОГЕПАТИТА У БОЛЬНЫХ С ГЕМИКОЛЭКТОМИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЭНДОТОКСИНА В КРОВИ ($M \pm S$)			
Показатели	У больных с уровнем эндотоксина до 10 EU/мл ($n = 162$)	У больных с уровнем эндотоксина более 10 EU/мл ($n = 203$)	Достоверность разницы между группами
Эндотоксин (EU/мл)	6,8 ± 1,9	12,1 ± 2,3	$t = 23,6; p < 0,001$
LBP (ng/мл)	4,24 ± 3,6	5,2 ± 3,5	$t = 3,14; p = 0,002$
АЛТ (МЕ/л)	25,6 ± 16,2	48,6 ± 28,9	$t = 9,06; p < 0,001$
АСТ (МЕ/л)	27,8 ± 17,3	54,2 ± 30,1	$t = 8,47; p < 0,001$
ЩФ (МЕ/л)	81,3 ± 36,3	108,2 ± 42,1	$t = 6,44; p < 0,001$
ГГТП (МЕ/л)	28,5 ± 30,2	43,3 ± 54,2	$t = 3,11; p = 0,002$
Билирубин (мкмоль/л)	13,6 ± 4,0	16,3 ± 6,5	$t = 4,6; p < 0,001$
Частота стеатогепатита	8 (5%)	107 (53%)	$\chi^2 = 93,1; p < 0,001$

Таблица 7

ЧАСТОТА СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДО И ПОСЛЕ ГЕМИКОЛЭКТОМИИ				
Сопутствующая патология	Правосторонняя гемиколэктомия ($n = 151$), абсолютное число/%		Левосторонняя гемиколэктомия ($n = 214$), абсолютное число/%	
	до операции	после операции	до операции	после операции
Хронический холецистит	12 (7,9%)	31 (20,5%)	17 (7,9%)	72 (33,6%) *
Желчнокаменная болезнь	11 (7,3%)	26 (17,2%)	18 (8,4%)	92 (42,9%) *
В том числе стадия билиарного сладжа	5 (3,3%)	14 (9,3%)	11 (5,1%)	48 (22,4%) *
Хронический панкреатит	19 (12,5%)	39 (25,8%)	26 (12,1%)	89 (41,6%) *
Стеатоз печени	2 (1,3%)	7 (4,6%)	1 (0,5%)	8 (3,7%)
Стеатогепатит	8 (5,3%)	21 (13,9%)	14 (6,5%)	104 (48,5%) *
ИБС	16 (10,6%)	38 (25,2%)	25 (11,7%)	94 (43,9%) *
Артериальная гипертензия	24 (16%)	76 (50,3%)	38 (17,8%)	149 (69,6%) *
ДАЭ	10 (6,6%)	24 (15,9%)	18 (8,4%)	57 (26,6%) *
Сахарный диабет II типа (инсулиннезависимый)	3 (2%)	19 (12,6%)	5 (2,3%)	32 (14,9%) *

Примечание: * — достоверность разницы между больными после ЛГК и ПГК, по c^2 , $p < 0,05$.

Таблица 8

ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАНКРЕАТО-ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ЛГК		
Заболевания	Относительный риск	95% доверительный интервал
Хронический холецистит	1,63	1,13–2,36
Желчнокаменная болезнь, включая билиарный сладж	2,49	1,7–3,66
Хронический панкреатит	1,61	1,17–2,2
Стеатогепатит	3,49	2,3–5,32
ИБС	1,75	1,28–2,39
Артериальная гипертензия	1,38	1,15–1,66
ДАЭ	1,68	1,09–2,57

гемиколэктомия увеличивает риск развития стеатогепатита в отделенном периоде, что может сказываться на основных функциях печени и развитии других метаболических нарушений.

Гиперэндотоксинемия, развивающаяся у больных вследствие нарушения микробиоценоза после левосторонней гемиколэктомии, увеличивает

риск развития заболеваний панкреатодуоденальной зоны и сердечно-сосудистых изменений. Безусловно, патогенез развития этих заболеваний не определяется левосторонней гемиколэктомией, но ее проведение вносит свой вклад в развитие и прогрессирование этих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов А. И., Калоев Ю. К., Сафонова С. А. и др. Дисбактериоз кишечника // Моск. мед. журнал. — 1998. — № 1. — С. 12–17.
2. Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А. Дисбактериоз кишечника. — СПб.: Питер, 2007. — 240 с.
3. Звягинцева Т. Д., Сергиенко Е. И. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и перспективы лечения // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 70–74.
4. Григорьев П. Я., Коровина В. И., Жуховицкий В. Г. и др. Изменения родового состава кишечной микрофлоры и степени обсемененности кишечника: бактериологическая характеристика, клиническое значение, вопросы терапии // Практикующий врач. — 1999. — № 16 (3). — С. 14–19.
5. Nordgaard I., Hove H., Clausen M. R. et al. Colonic production of butyrate in patients with previous colonic cancer during long-term treatment with dietary fiber (Plantago ovata seeds) // Scand. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 31. — P. 1011–1020.
6. Воробьев Г. И. Основы колопроктологии: Учеб. пособие/Под ред. Г. И. Воробьева. — Ростов н/Д.: Феникс, 2001. — 414 с.
7. Фромм Г., Алберт М. Б. Раннее выявление колоректального рака // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — Т. 8, № 4. — С. 79–82.
8. Попова Т. С., Тамазаивили Т. Ш., Шестопалова А. Е. Синдром кишечной недостаточности в хирургии. — М.: Медицина, 1991. — 240 с.
9. Бондаренко В. М. и др. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 1. — С. 66–70.
10. Бредихина Н. А., Митрохин С. Д., Орловский А. А. Современные подходы к лечению и профилактике дисбактериоза кишечника // Рос. гастроэнтерол. журнал. — 1998. — № 2. — С. 18–27.
11. Конев Ю. В., Лазебник Л. Б., Яковлев М. Ю. и др. Атеросклероз и эндотоксин // Клин. геронтол. — 2004. — № 7. — С. 36–42.
12. Яковлев М. Ю. Системная эндотоксинемия в физиологии и патологии человека: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1993. — 55 с.

