

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТАБОЛИТОВ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ В РАЗЛИЧНЫХ БИОСУБСТРАТАХ У БОЛЬНЫХ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Ардатская М. Д.* , Джаджанидзе А. Д., Исакова О. В., Липницкий Е. М., Минушкин О. Н.*

Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова

* Учебно-научный медицинский центр управления делами Президента РФ

На протяжении длительного времени медицина изучает проблему желчнокаменной болезни (ЖКБ). Более двух веков назад Т. Сое была выпущена первая монография, посвященная клинике и лечению ЖКБ, а в 1882 году С. Langenbuch впервые выполнил первую холецистэктомию.

Однако на сегодняшний день данная патология остается чрезвычайно распространенной в цивилизованных странах, в том числе и в России, и до настоящего времени сохраняет свою актуальность как в теоретическом, так и практическом отношении [4–6, 8, 10, 13, 14].

Течение ЖКБ часто рассматривается в двух отдельных направлениях: с отсутствием клинических проявлений (каменосительство) и с клиническими проявлениями [5, 10]. При этом камменосительство рассматривается, скорее, как период течения ЖКБ, вслед за которым в срок от 10–15 лет у 30–50% больных развиваются болевые формы ЖКБ и ее осложнения.

Острый калькулезный холецистит является самым частым осложнением ЖКБ и занимает второе место в структуре ургентной хирургической патологии органов брюшной полости. Патогенез острого холецистита в настоящее время до конца не изучен. Одним из основных пусковых факторов развития данного осложнения рассматривается микробный.

Исследованию микробного пейзажа желчи посвящено большое количество работ, но, несмотря на это, отсутствует единый взгляд на частоту встречаемости и видовой состав билиарной микрофлоры при воспалительных заболеваниях желчных путей.

Так, по данным бактериологического исследования микрофлоры установлено, что высеваемость различных представителей микрофлоры из желчи в среднем составила 22,6%, из стенки желчного пузыря — 19,8%, из брюшной полости — 5,2%, а из операционной раны — 10,7%. Преобладающей является грамотрицательная аэробная и анаэробная флора, и наряду с монокультурами выделяются и ассоциации микроорганизмов. При этом сочетания неклостридиальных анаэробных бактерий с аэ-

робной и факультативно-анаэробной микрофлорой обнаружены у 49,2–89,1% больных [9, 18–20].

Необходимо отметить, что микробиологический метод, являясь «золотым стандартом» верификации таксономической принадлежности микроорганизмов, обладает рядом издержек. В первую очередь к ним можно отнести длительность получения результатов. Необходимо также помнить о возможности получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, объясняемых невозможностью воссоздания естественных условий обитания микроорганизмов при проведении исследования, трудностью культивирования анаэробных микроорганизмов и т. д.

Все это требует проведения многократных и длительных исследований для выявления повторяющихся, устойчивых изменений состава микроорганизмов и, несомненно, сказывается на эффективности проводимой, в частности антибактериальной, терапии [1, 16, 17, 20].

В последнее время широкое распространение получило исследование короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в различных биологических субстратах.

КЖК оказывают многофакторное влияние в поддержании функций макроорганизма. Доказано их участие в энергообеспечении эпителиальных тканей, процессах роста и дифференцировки колоноцитов, поставке субстратов липо- и глюконеогенеза, поддержании ионного и газового обмена, осуществлении антибактериального эффекта и блокировке адгезии патогенов, активации местного и системного иммунитета и мн. др. [3, 16, 20].

Кроме того, КЖК, являясь продуктами жизнедеятельности аэробных и анаэробных популяций микроорганизмов [3, 20] (табл. 1), могут быть использованы для диагностики состояния микробиоценоза различных биотопов макроорганизма, а также в качестве теста оценки эффективности проводимого лечения и индивидуального подбора терапии [1, 16, 17].

Исследование КЖК методом газожидкостного хроматографического (ГЖХ) анализа обладает вы-



сокой чувствительностью и специфичностью в отношении верификации родовой принадлежности микроорганизмов, простотой воспроизведения, возможностью быстрого получения данных [7].

Мы полагаем, что изучение данных метаболитов микрофлоры у больных КХ открывает возможности улучшения диагностики и лечения данной патологии.

Цель исследования: изучить содержание и профиль метаболитов кишечной микрофлоры, в частности короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), в интраоперационных образцах желчных пузырей, желчи, дуоденальном содержимом и кале у больных калькулезным холециститом.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Изучить содержание и профиль КЖК у больных с калькулезным холециститом в различных биосубстратах (в интраоперационном материале желчных пузырей и желчи, дуоденальном содержимом и в кале); оценить их диагностическое значение.
2. Изучить взаимосвязь между определяемыми показателями и течением ЖКБ; оценить прогностическое значение изучаемых показателей.
3. Изучить динамику содержания КЖК у больных с ЖКБ на фоне лечения; оценить возможность их использования для оценки эффективности проводимого лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе работы было обследовано 80 человек с ЖКБ. Диагноз был установлен согласно стандартам после полного клиничко-лабораторного обследования.

Первую группу составили 40 пациентов с острым калькулезным холециститом (ОКХ), в которую

вошли 8 мужчин и 32 женщины в возрасте от 29 до 77 лет. Средний возраст больных в группе составил $54,6 \pm 12$ лет. Продолжительность заболевания варьировала от 1 года до 11 лет. Из первой группы холецистэктомия из мини-доступа была выполнена 21 пациенту, лапароскопическая холецистэктомия — 16 пациентам, традиционная холецистэктомия — 3 пациентам.

Вторую группу составили 40 пациентов с хроническим калькулезным холециститом (ХКХ). В нее вошли 11 мужчин и 29 женщин в возрасте от 27 до 78 лет, средний возраст больных составил — $57,8 \pm 11,5$ лет. Продолжительность заболевания варьировала от 1 года до 11,5 года. Холецистэктомия из мини-доступа была выполнена 14 пациентам, лапароскопическая холецистэктомия — 23 пациентам, традиционная холецистэктомия — 3 пациентам.

Пациентам обеих групп в до- и послеоперационный период проводилась антибиотикотерапия препаратами группы цефалоспоринов (цефазолин 1,0 х 3 раза в/м, цефтриаксон 1,0 х 2 раза в/м). Причем в первой группе цефазолин получали 14 (35%) пациентов, во второй — 18 (45%), цефтриаксон — 26 (65%) и 22 (55%) больных соответственно в течение 5–7 дней.

Также в дооперационный период и в дальнейшем в течение месяца 20 пациентам (10 — ОКХ и 10 — ХКХ) проводилась терапия препаратом дюспаталин (Д) в дозе 400 мг/сутки, всем остальным больным — стандартная спазмолитическая терапия (СТ) (парентеральное введение растворов но-шпы, папаверина) в режиме «по требованию».

Эффективность использования дюспаталина для облегчения течения послеоперационного периода (оценивались выраженность болевого,

Таблица 1

АЭРОБНЫЕ И АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ, ПРОДУЦИРУЮЩИЕ КЖК		
Бактерии кишечника	Основные карбоновые кислоты	Дополнительно продуцируемые кислоты
<i>Bifidobacterium</i> (G+), <i>Lactobacillus</i> (G+), (<i>Actinomyces</i>), <i>Ruminococcus</i> (G+) Аэробные микроорганизмы	Уксусная кислота	+ молочная + изокислоты
<i>Veillonella</i> (G –), <i>Propionibacterium</i> (G+), <i>Arachnia</i> (G+), <i>Anaerovibrio</i> (polar flagella)	Пропионовая кислота	+ уксусная
<i>Acidaminococcus</i> (G –), <i>Bacteroides</i> (G –), <i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i> (G+), <i>Lachnospira</i> (G+), <i>Butyrivibrio</i> (polar flagella), <i>Gemmiger</i> (G –), <i>Coprococcus</i> (G+), <i>Clostridium</i> (G –), <i>Fusobacterium</i> (G –) <i>Clostridium difficile</i> (!)	Масляная кислота УК, МК, иМК, ВК, иВК, иКК	+ уксусная без изомасляной
<i>Streptococcus</i> (G+), <i>Leptotrichia buccalis</i> (G –), <i>Peptococcus</i> (G –)	Молочная кислота	
<i>Megasphaera</i> (G –)	Масляная, изомасляная, валериановая, капроновая, изовалериановая, изокапроновая	

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АБСОЛЮТНОГО СОДЕРЖАНИЯ КЖК
У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ***

Группы	Материал	Е (мг/г)	Уксусная кислота С2 (ед)	Пропионовая кислота С3 (ед)	Масляная кислота С4 (ед)	АИ (ед)
ХКХ	ЖП	0,065 ± 0,003**	0,735 ± 0,005**	0,162 ± 0,003**	0,103 ± 0,002**	— 0,360 (± 0,009)**
ОКХ		0,129 ± 0,008**	0,674 ± 0,004**	0,183 ± 0,003**	0,143 ± 0,002**	— 0,483 (± 0,010)**
ХКХ	Желчь	0,054 ± 0,003**	0,630 ± 0,007**	0,217 ± 0,006**	0,153 ± 0,002**	— 0,587 (± 0,010)**
ОКХ		0,069 ± 0,005**	0,668 ± 0,008**	0,204 ± 0,004**	0,129 ± 0,002**	— 0,498 (± 0,009)**
ХКХ	Дуодаль- ное содер- жимое	0,081 ± 0,005*, **	0,677 ± 0,002*, **	0,205 ± 0,002*, **	0,118 ± 0,002**	— 0,477 (± 0,012)*, **
ОКХ		0,102 ± 0,009*, **	0,638 ± 0,005*, **	0,220 ± 0,005*, **	0,142 ± 0,003*, **	— 0,567 (± 0,009)*, **
Норма		0,074 ± 0,004	0,739 ± 0,006	0,149 ± 0,003	0,112 ± 0,002	— 0,353 (± 0,006)
ХКХ	Кал	9,85 ± 1,67	0,561 ± 0,005*	0,227 ± 0,006*, **	0,212 ± 0,002*, **	— 0,782 (± 0,012)*, **
ОКХ		6,36 ± 1,42	0,573 ± 0,006*	0,243 ± 0,005*, **	0,184 ± 0,002*, **	— 0,745 (± 0,012)*, **
Норма		10,51 ± 2,50	0,634 ± 0,004	0,189 ± 0,001	0,176 ± 0,004	— 0,576 (± 0,012)

* $p < 0,05$ — по сравнению с нормой.

** $p < 0,05$ — между группами.

*** результаты исследования абсолютного содержания КЖК (С2 — С6) (мг/г), относительного содержания С2 — С4 кислот; анаэробных индексов в интраоперационных образцах желчных пузырей, желчи, дуоденальном содержимом и кале у больных острым и хроническим калькулезным холециститом.

диспепсического синдромов, частота и консистенция стула в течение 7–10 дней) составила 74% (при использовании неселективных спазмолитиков — 65%) при достоверном повышении качества жизни пациентов с $4,7 \pm 0,3$ до $6,1 \pm 0,3$ балла (в группе сравнения — до 5,4 балла).

Через месяц приема положительный эффект был получен в 89% случаев в основной группе (Д), в контрольной группе — в 74% (СТ) при повышении качества жизни пациентов с $4,7 \pm 0,3$ до $8,6 \pm 0,3$ балла (по результатам визуально-аналоговой шкалы (ВАШ)) (в группе сравнения — до 7,1 балла).

Согласно анамнестическим данным, у 21 пациента (26%) обострение заболевания наблюдалось впервые, у 19 пациентов (24%) — редко (раз в два года и более), у 40 (50%) — ежегодные или несколько раз в году.

Методом ГЖХ-анализа [7] было определено содержание КЖК фракции С2 — С6 (С2 — уксусная, С3 — пропионовая, С4 — масляная, С5 — валериановая, С6 — капроновая с изомерами) в различных биологических субстратах. Время анализа — 10 минут.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК, относительного содержания С2 — С4 (уксусной, пропионовой, масляной) кислот (то есть долевого участия кислоты в общем пуле кислот с длиной цепи атомов углерода С2 — С4: $pCn = Cn / C2 + C3 + C4$) и значений анаэробного индекса (АИ)*, отражающего окислительно-восстановительный

потенциал внутриполостной среды, в различных биологических субстратах у больных ОКХ и ХКХ представлены в табл. 1.

Как видно из представленной таблицы, у больных ОКХ в интраоперационных образцах желчных пузырей отмечается повышение абсолютной концентрации КЖК по сравнению с группой ХКХ.

Результаты относительного содержания С2 — С4 демонстрируют достоверное повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот при снижении содержания уксусной кислоты у больных ОКХ. При этом в группе больных ХКХ отмечается увеличение относительного содержания уксусной кислоты.

Значения АИ при ОКХ смещены в область более отрицательных значений по сравнению с группой ХКХ (– 0,483 (± 0,010) и – 0,360 (± 0,009) ед соответственно).

У пациентов ХКХ и ОКХ в желчи отмечаются сопоставимые значения абсолютной концентрации КЖК. При этом у пациентов ОКХ в профиле кислот выявляется повышение относительного количества уксусной кислоты, а у больных ХКХ — пропионовой и масляной кислот. Кроме того, значения АИ при ХКХ смещены в область более отрицательных значений по сравнению с группой ОКХ (– 0,587 (± 0,010) и – 0,498 (± 0,009) ед соответственно) (сравнение показателей проводится между исследуемыми группами).

При изучении абсолютной концентрации КЖК в дуоденальном содержимом у больных ОКХ выявляется ее повышение по отношению к норме. Аналогичная динамика показателей, но менее выраженная отмечена в группе больных с ХКХ.

Результаты относительного содержания С2 — С4 демонстрируют достоверное повышение отно-

* АИ — это отношение суммы концентраций (С) восстановленных кислот к менее восстановленным: (спропионовая + масляная)/уксусная (И. Гунзалус, Р. Стайнер, 1963).

сительного содержания пропионовой и масляной кислот при снижении содержания уксусной кислоты у больных ОКХ. При этом в группе больных ХКХ отмечается в основном увеличение относительного содержания пропионовой кислоты.

Также для количественной оценки изменения окислительно-восстановительного баланса в полости 12-перстной кишки был рассчитан анаэробный индекс (АИ). У больных ОКХ значения АИ отклоняются в сторону более отрицательных значений (ΔАИ (норма) составляет — 0,215 ед). Аналогичные результаты, но выраженные в меньшей степени, отмечаются и в группе больных ХКХ (ΔАИ (норма) составляет — 0,124 ед). Эти изменения свидетельствуют о смещении окислительно-восстановительного баланса в сторону восстановленных кислот, причем наиболее выраженные изменения выявляются у больных ОКХ.

В кале у больных ОКХ и ХКХ (табл. 2) отмечается динамика к снижению абсолютной концентрации КЖК. В относительном содержании С2 — С4 отмечается достоверное повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот при снижении содержания уксусной кислоты в кале у больных ОКХ. При этом в группе больных ХКХ отмечается в основном увеличение относительного содержания пропионовой кислоты.

У больных ОКХ и ХКХ значения АИ отклоняются в сторону резко отрицательных значений (ΔАИ (норма) составляет — 0,169 и — 0,246 ед соответственно).

Результаты исследования абсолютной концентрации КЖК (С2 — С6) (мг/г), относительного содержания С2 — С4 кислот; значений анаэробных индексов в дуоденальном содержимом и кале у больных калькулезным холециститом в за-

висимости от частоты и интенсивности рецидивов представлены в табл. 3, из которой видно, что при частых обострениях ЖКБ отмечаются более выраженные изменения в количественном содержании КЖК и изменения их качественного состава в исследуемых биологических образцах. Отмечается значимое увеличение относительного содержания пропионовой и масляной кислот при отклонении значений АИ в область более отрицательных значений и нарастании частоты рецидивов и утяжелении процесса.

Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК, относительного содержания С2 — С4, значений АИ в дуоденальном содержимом и в кале у больных калькулезным холециститом исходно и после лечения АБП, а также с использованием миотропного спазмолитика дюспаталина (Д) в терапевтической дозе и стандартной спазмолитической терапии (СТ) в режиме «по требованию» представлены в табл. 4 (исследование проводилось через месяц по этическим соображениям, так как забор дуоденального содержимого осуществлялся при проведении ЭГДС).

Из таблицы видно, что у больных группы, получавших комплексную терапию с включением дюспаталина, и пациентов, получавших в комплексе с АБП стандартную спазмолитическую терапию, через месяц лечения в дуоденальном содержимом отмечается тенденция к уменьшению абсолютной концентрации КЖК.

В профиле С2 — С4 у пациентов обеих групп происходит снижение уровней пропионовой и масляной кислот. Значения АИ смещаются в сторону менее отрицательных значений. Однако

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АБСОЛЮТНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ КЖК У БОЛЬНЫХ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ ***						
Группы	Материал	Е (мг/г)	Уксусная кислота С2 (ед)	Пропионовая кислота С3 (ед)	Масляная кислота С4 (ед)	АИ (ед)
Норма	Дуоденальное содержимое	0,074 ± 0,004	0,739 ± 0,006	0,149 ± 0,003	0,112 ± 0,002	— 0,353 (± 0,006)
	Кал	10,51 ± 2,50	0,634 ± 0,004	0,189 ± 0,005	0,176 ± 0,004	— 0,576 (± 0,012)
КХ (высокая частота)	Дуоденальное содержимое	0,106 ± 0,008*, **	0,633 ± 0,008*, **	0,223 ± 0,006*, **	0,144 ± 0,004*, **	— 0,579 (± 0,009)*, **
	Кал	8,95 ± 1,37	0,538 ± 0,008*, **	0,241 ± 0,006*, **	0,221 ± 0,005*, **	— 0,858 (± 0,012)*, **
КХ (низкая частота)	Дуоденальное содержимое	0,085 ± 0,005*, **	0,687 ± 0,005*, **	0,192 ± 0,005*, **	0,121 ± 0,004*, **	— 0,455 (± 0,007)*, **
	Кал	7,86 ± 1,69	0,579 ± 0,011*, **	0,221 ± 0,006*, **	0,200 ± 0,004*, **	— 0,727 (± 0,012)*, **

* $p < 0,05$ — по сравнению с нормой.

** $p < 0,05$ — между группами.

*** результаты исследования абсолютной концентрации КЖК (С2 — С6) (мг/г), относительного содержания С2 — С4 кислот; анаэробных индексов в дуоденальном содержимом и кале у больных калькулезным холециститом в зависимости от частоты и интенсивности рецидивов.



Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АБСОЛЮТНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ КЖК У БОЛЬНЫХ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ 1-Й И 2-Й ГРУПП НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

Группы	Материал	Е (мг/г)	Уксусная кислота С2 (ед)	Пропионовая кислота С3 (ед)	Масляная кислота С4 (ед)	АИ (ед)
Норма	Дуоденальное содержимое	0,074 ± 0,004	0,739 ± 0,006	0,149 ± 0,003	0,112 ± 0,002	— 0,353 (± 0,006)
	Кал	10,51 ± 2,50	0,634 ± 0,004	0,189 ± 0,005	0,176 ± 0,004	— 0,576 (± 0,012)
До лечения	Дуоденальное содержимое	0,091 ± 0,006*	0,657 ± 0,005*	0,213 ± 0,005*	0,130 ± 0,004*	— 0,522 (± 0,009)*
	Кал	8,11 ± 1,54	0,567 ± 0,008*	0,235 ± 0,006*	0,198 ± 0,005*	— 0,764 (± 0,012)*
После лечения (Д) (1 мес)	Дуоденальное содержимое	0,084 ± 0,005*	0,711 ± 0,005*, ***	0,169 ± 0,004*, ***	0,120 ± 0,003*, ***	— 0,407 (± 0,009)*, ***
	Кал	8,54 ± 1,61	0,590 ± 0,011*	0,219 ± 0,006*	0,191 ± 0,004*	— 0,694 (± 0,012)*
После лечения (СТ) (1 мес)	Дуоденальное содержимое	0,086 ± 0,004*	0,702 ± 0,005*, ***	0,173 ± 0,005*, ***	0,125 ± 0,004*	— 0,424 (± 0,009)*
	Кал	8,32 ± 1,42	0,581 ± 0,006*	0,225 ± 0,007*	0,194 ± 0,005*	— 0,721 (± 0,012)*

* $p < 0,05$ — по сравнению с нормой.

** $p < 0,05$ — между группами.

*** $p < 0,05$ — при сравнении показателей на фоне лечения.

**** результаты исследования абсолютной концентрации КЖК (С2 — С6) (мг/г), относительного содержания С2 — С4 кислот; анаэробных индексов в дуоденальном содержимом и кале у больных калькулезным холециститом 1-й и 2-й групп на фоне лечения

более выраженные изменения вышеуказанных показателей прослеживаются в группе больных, получавших дюспаталин (ΔАИ (лечение один месяц) — 0,115 и 0,098 ед соответственно).

В кале пациентов, получавших дюспаталин, через месяц лечения отмечается незначительная динамика повышения абсолютной концентрации кислот при практически неизменных показателях концентрации в другой подгруппе.

В профиле кислот у пациентов, получавших дюспаталин, отмечается снижение пропионовой и масляной кислот при снижении в основном доли пропионовой кислоты у пациентов подгруппы, получавших спазмолитическую терапию в режиме «по требованию». Значения АИ через месяц терапии смещаются в сторону менее отрицательных значений (ΔАИ (лечение один месяц Д и СТ) — 0,070 и 0,043 ед — подгруппы соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изменения содержания и состава КЖК у больных исследуемых групп в различных биологических субстратах исходно и на фоне лечения можно обсудить со следующих позиций.

Как известно, короткоцепочечные жирные кислоты, являясь метаболитами сахаролитической и протеолитической индигенной аэробной и анаэробной микрофлоры [3, 16], могут служить отображением состояния микробиоценоза различных биотопов макроорганизма, а также использоваться для оценки возможной транслокации микрофлоры в нерезидентные ниши [1, 16, 20].

Установленное повышение абсолютной концентрации КЖК в интраоперационных образцах ЖП и дуоденальном содержимом у больных ОКХ

свидетельствует об увеличении численности и активности микроорганизмов как непосредственно в стенке желчного пузыря, так и в двенадцатиперстной кишке (ДПК). Подобные изменения, но менее выраженные наблюдаются у больных ХКХ. Анализ качественного содержания КЖК, свидетельствующий о повышении пропионовой и масляной кислот, указывает на активизацию анаэробных микроорганизмов, в частности, родов бактероидов, клостридий и фузобактерий, продуцирующих данные кислоты. К этому же выводу приводит анализ значений АИ, свидетельствующий о смещении окислительно-восстановительного потенциала внутриполостной среды в область резко отрицательных значений, способствующей активизации факультативных анаэробов.

Как известно, существует три пути (гематогенный, лимфогенный и энтерогенный) проникновения микроорганизмов во внепеченочные желчные протоки и желчный пузырь. Ряд авторов [6, 9, 12, 18, 20] придают особое значение транслокации микрофлоры из 12 ПК, что согласуется и с результатами нашей работы. Кроме того, ряд проведенных микробиологических исследований также подтверждает факт активизации в основном анаэробной флоры в стенке желчного пузыря и дуоденальном содержимом [9, 18] и указывает на высокую частоту выявления ассоциаций микроорганизмов при остром и хроническом калькулезном холецистите (в 93,6 и 69,2% соответственно) [19].

Можно было бы ожидать аналогичных изменений со стороны параметров КЖК при остром и хроническом калькулезном холецистите и в желчи. Однако в нашем исследовании в пузырной желчи при ОКХ выявлено повышение содержания уксусной кислоты, которое отображает активизацию

аэробных микроорганизмов, а при ХКХ — пропионовой и масляной кислот, указывающих на повышение активности в основном анаэробов.

Данный факт согласуется с результатами других исследователей [19], которые выявили обсемененность желчи при ОКХ аэробными микроорганизмами в 82,3% случаев, но как бы противоречит данным, изложенным выше. На наш взгляд, это может быть объяснено следующим образом.

Для транслокации микроорганизмов важным моментом является целостность эпителиальных барьеров. Для возникновения «эндоинфекций» огромное значение имеет наличие нарушений, обуславливающих дефекты в клеточных и гуморальных иммунных механизмах специфической и неспецифической защиты. Кроме того, эндоинфекции могут возникать и в тех случаях, когда инфицирующая доза оппортунистического патогена превышает компенсаторные механизмы. Также существенным моментом их развития является приобретение микроорганизмами различных факторов патогенности. Исследование аэробных и анаэробных неспороносных бактерий, изолируемых при различных патологических состояниях, показало, что большинство штаммов бактероидов, фузобактерий, клостридий, а также *E. coli* отличались от нормальных представителей тех же групп микроорганизмов необычной способностью к адгезии к не свойственным для них клеткам макроорганизма [3, 16, 20]. Таким образом, снижение бактериостатического и бактерицидного эффекта желчи в условиях ее нарушенного биохимического состава естественно приводит к накоплению в ней различных представителей микрофлоры, но адгезируются на стенке желчного пузыря только те микроорганизмы, у которых эта способность наиболее выражена (в нашем исследовании это представители родов бактероидов, фузобактерий, клостридий, как указывалось выше).

В настоящее время накоплены многочисленные данные [8, 14, 16, 20], свидетельствующие о том, что кишечная микрофлора способна осуществлять биотрансформацию желчных кислот, холестерина, стероидных гормонов в различные метаболиты в процессе энтерогепатической циркуляции этих липидов. Известно также, что вторичный обмен желчных кислот происходит в толстой кишке путем 7-альфа-дегидроксилирования их микроорганизмами.

Результаты определения КЖК в кале свидетельствуют об изменении абсолютной концентрации кислот, достоверном увеличении доли пропионовой и масляной кислот у больных калькулезным холециститом, причем более значимые изменения наблюдаются у пациентов ОКХ.

Это указывает на выраженное изменение микробиоценоза кишечника и нарушение видового состава и метаболической активности микрофлоры и заключается в уменьшении количества облигат-

ных микроорганизмов (бифидобактерий) и увеличении анаэробных бактерий родов *Bacteroides* и *Clostridium*, продуцирующих данные КЖК [3] и участвующих в дегидроксилировании желчных кислот. Усугубление качественных параметров КЖК у пациентов ОКХ объясняется, вероятно, нарастанием билиарной недостаточности [1, 15], в результате которой происходит снижение пула желчных кислот и уменьшение поступления их в кишечник.

Кроме того, нами получены идентичные изменения спектра КЖК в кале и дуоденальном содержимом, свидетельствующие об активизации аналогичных родов микроорганизмов в тонкой и толстой кишке. Это согласуется с установленным фактом одновременного нарушения дуоденальной и фекальной микрофлоры, взаимосвязи выраженности нарушений микробиоценоза толстой кишки с развитием такового в ДПК, совпадения выделяемых микроорганизмов из испражнений и дуоденального содержимого по роду и виду, а также присутствия в ДПК представителей фекальной флоры [10, 12, 18].

При этом выявленное нами усугубление изменения количественного и качественного содержания КЖК в дуоденальном содержимом и кале в зависимости от утяжеления характера течения заболевания (увеличение частоты и выраженности приступов желчной колики и т.д.) делает целесообразным их использование в качестве критериев оценки прогноза течения заболевания и, возможно, в качестве одного из критериев к показанию раннего оперативного вмешательства для предупреждения осложнений.

Мы также проанализировали динамику изменений качественного состава КЖК в различных биологических субстратах на фоне лечения АБ-препаратами с пролонгированным использованием селективного миотропного спазмолитика дюспаталина и проведения стандартной спазмолитической терапии в вышеуказанном режиме «по требованию».

Через месяц терапии у пациентов обеих подгрупп отмечается снижение абсолютной концентрации кислот в дуоденальном содержимом, что свидетельствует о тенденции к восстановлению микробиоценоза тонкой кишки. В профиле КЖК выявлено снижение содержания пропионовой и масляной кислот, которые указывают на снижение численности и активности вышеупомянутых родов микроорганизмов.

С одной стороны, данный факт может быть объяснен использованием антибактериальных средств для профилактики послеоперационных осложнений, так как они обладают высокой степенью воздействия как на аэробные, так и на анаэробные



популяции микроорганизмов (что подтверждается данными выборочного исследования КЖК в дуоденальном содержимом у больных исследуемых групп через 7–10 дней после операции). С другой — изменение химического состава желчи и хаотичное ее поступление в кишечник в результате дисфункции сфинктерного аппарата не только нарушают процессы пищеварения, но и уменьшают бактерицидность дуоденального содержимого, приводя к нарушению функционирования нормальной кишечной микрофлоры и микробному обсеменению двенадцатиперстной кишки, в результате чего желчные кислоты подвергаются преждевременной деконъюгации. В свою очередь, деконъюгированные желчные кислоты, являясь мощными секреторными агентами (активируют циклический моноаминофосфат секреторных клеток), влияют на моторно-эвакуаторную функцию кишечника, приводя к развитию моторных расстройств, в частности секреторной диареи [4, 6, 8, 12, 20].

Таким образом, отмеченный более выраженный клинический эффект в группе больных, принимавших наряду с антибактериальными средствами препарат дюспаталин, объясняется благоприятным воздействием препарата на тонус сфинктера Одди и моторику кишечника [2, 6, 8, 11], что приводит к восстановлению среды обитания облигатных микроорганизмов и, в свою очередь,

к естественной деконтаминации остаточной и нерезидентной микрофлоры, вносящей огромный вклад в развитие и поддержание патологического процесса.

Установленная высокая эффективность использования препарата дюспаталин в течение месяца приводит к необходимости исследовать его применение в течение более длительных сроков для удержания клинического эффекта и дальнейшей профилактики ПХЭС, который подразумевает дисфункцию сфинктера Одди. Она обусловлена нарушением его сократительной способности, препятствующей нормальному оттоку желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органических препятствий [4, 6, 8].

Таким образом,

1) изучение метаболитов микрофлоры в различных биологических субстратах у больных ЖКБ свидетельствует о выраженных изменениях микробиоценоза тонкой и толстой кишки и транслокации микрофлоры в желчный пузырь, способствующей развитию его патологии;

2) определение короткоцепочечных жирных кислот методом ГЖХ-анализа в дуоденальном содержимом и кале может быть использовано в обследовании больных ЖКБ с целью оценки прогноза течения заболевания, а также в качестве параметра оценки эффективности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская, М. Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: дис... докт. мед. наук/М. Д. Ардатская. — М., 2003. — С. 299.
2. Брехов, Е. И. Моторно-эвакуаторные нарушения и их медикаментозная коррекция при постхолецистэктомическом синдроме/Е. И. Брехов, В. В. Калинин//Материалы научно-практической конференции, посвященной 35-летию УНМЦ УД Президента РФ. — М., 2003. — С. 174–175.
3. Готтшалк, Г. Метаболизм бактерий; пер. с англ./Г. Готтшалк — М.: Мир, 1982. — С. 230.
4. Григорьев, П. Я. Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение и профилактика/П. Я. Григорьев, И. П. Солуянова, А. В. Яковенко//Лечащий врач. — 2002. — № 6. — С. 26–32.
5. Дадвани, С. А. Желчнокаменная болезнь/С. А. Дадвани, П. С. Ветшев, А. М. Шулутко. — М., 2000. — С. 114–115.
6. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей: учебное пособие; под ред. проф. И. В. Маева. — М., 2003. — С. 96.
7. Ардатская М. Д., Иконников Н. С., Минускин О. Н. Патент РФ на изобретение «Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2 — С6 методом газожидкостной хроматографии».
8. Ильченко, А. А. Желчнокаменная болезнь/А. А. Ильченко. — М.: Анахарсис, 2004. — С. 200.
9. Кноке, М. Микрофлора верхней части тонкой кишки при заболеваниях гепатобилиарной системы/М. Кноке, Х. Бернхард//Тер. архив. — 1980. — № 2. — С. 71–73.
10. Кузин, М. И. Хирургические болезни/М. И. Кузин, О. С. Шкроб, Н. М. Кузин. — М.: Медицина, 2000. — С. 253.
11. Кубышкин, В. А. Дюспаталин в практике абдоминальной хирургии/В. А. Кубышкин, О. Н. Сергеева//Рос. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 8. — С. 1112–1116.
12. Курыгин, А. А. Клинические аспекты синдрома избыточной колонизации тонкой кишки толстокишечной микрофлорой/А. А. Курыгин, В. И. Кочеровец, С. И. Перегудов и др.//Вестн. хирургии им. Грекова. — 1993. — № 5–6. — С. 118–122.
13. Лазебник, Л. Б. Потребность в медицинской помощи после оперативных вмешательств на желудке и желчном пузыре (обзор литературы и собственные данные)/Л. Б. Лазебник, М. И. Копанева, Т. Б. Ежова//Тер. арх. — 2004. — № 2. — С. 83–87.
14. Лейшнер, У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей/У. Лейшнер. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. — С. 259.
15. Максимов, В. А. Дуоденальное исследование/В. А. Максимов, А. Л. Чернышев, К. М. Тарасов. — М.: ЗАО «Медицинская газета». — С. 192.
16. Минускин, О. Н. Дисбактериоз кишечника/О. Н. Минускин, М. Д. Ардатская, В. Н. Бабин и др.//Рос. мед. журн. — 1999. — № 3. — С. 40–45.
17. Минускин, О. Н. Комплексная диагностика, лечение и профилактика дисбактериоза (дисбиоза) кишечника в клинике внутренних болезней МЦ УД ПРФ (методические рекомендации); под ред. В. И. Минаева/О. Н. Минускин//Сост.: С. Д. Митрохин, М. Д. Ардатская и др. — М., 1997. — 45 с.
18. Наумова, О. В. Микрофлора кишечника и желчи у больных с воспалительными заболеваниями гепатобилиарной системы/О. В. Наумова, Е. Е. Белова, Т. И. Хабазова//Аутофлора человека в норме и патологии и ее коррекция: респ. сб. научн. тр. — Горький, 1988. — С. 144.
19. Поспелова, С. В. Микробиологические аспекты калькулезного холецистита: дис... канд. мед. наук/С. В. Поспелова. — Пермь, 2000. — С. 151.
20. Шендеров, Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание, в 3-х т./Б. А. Шендеров — М., 1998.
21. Brook, J. Aerobic and anaerobic microbiology of biliary tract disease/J. Brook//J. Clin. Microbiol. — 1989. — Vol. 17, № 10. — P. 2373–2375.