

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНОГО БИОЦЕНОЗА НА ФОРМИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Попова Е.В.¹, Яковенко Э.П.²

УДК: 616.345-007.64:591.553

¹ Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова

² Российский государственный медицинский университет, Москва

Резюме

Рассматриваются частота выявления и характер клинических проявлений при дивертикулярной болезни толстой кишки. Изучена роль нарушений состава кишечной микрофлоры в патогенезе симптомов и синдромов кишечной диспепсии у данных пациентов. Установлено, что у 71,3% пациентов выявлялись, а у 28,7% — отсутствовали клинические признаки заболевания. Нарушения нормального состава кишечной микрофлоры были выявлены у 80,9%, из них у 53,1% — с наличием условно-патогенной микрофлоры. У всех больных с наличием кишечной диспепсии и у 33,4% — с отсутствием клинических симптомов имелись нарушения нормального состава кишечной микрофлоры. Выявлена прямая зависимость между наличием СРК-подобных нарушений и частотой выявления дисбиоза кишечника у больных дивертикулярной болезнью толстой кишки.

Ключевые слова: кишечный биоценоз, дивертикулярная болезнь толстой кишки.

INFLUENCE OF INTESTINAL BIOCECENOSIS DISORDERS ON CLINICAL ASPECTS OF PATIENTS WITH COLON DIVERTICULAR DISEASE

Popova E.V., Yakovenko E.P.

The article considers frequency and characteristics of clinical aspects of colon diverticular disease. The role of intestinal organisms' components disorders was studied in pathogenesis of symptoms and intestinal indigestion syndromes. It was specified that 71,3% of the patients had, whereas 28,7% of the patients did not have clinical manifestations of the disease. Disorders of normal intestinal organisms' components were disclosed in 80,9% of the patients, 53,1% of which had conditional pathogenic intestinal organisms. All the patients with intestinal indigestion and 33,4% of the patients without clinical aspects of the disease had normal intestinal organisms' components disorders. Direct dependence between some disorders and intestinal dysbiosis frequency of detection in patients with colon diverticular disease was detected.

Keywords: intestinal biocenosis, colon diverticular disease.

Дивертикулярная болезнь толстой кишки (ДБТК) — широко распространенное заболевание в индустриально развитых странах. Осложненное течение заболевания отмечается у 10–25% больных (11). По обобщенным данным литературы хроническое течение воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки развивается у 30–60% пациентов, перенесших атаку острого дивертикулита (4). Хронический воспалительный процесс имеет свои особенности как в клинических проявлениях и течении, так и в морфологических изменениях. Изучение процессов хронического воспаления, изменений гладкомышечной оболочки кишечной стенки, адаптации нейрональных структур и внутрисстеночного сосудистого русла, связь их с клиническими проявлениями и течением заболевания являются актуальными вопросами современной медицины.

Современные клинические и экспериментальные исследования подтверждают важную роль кишечной микрофлоры в патогенезе воспалительных заболеваний кишки (3, 7). Так, изменение микробных популяций в кишечных биотопах у лиц с генетической предрасположенностью вызывает срыв регуляторных механизмов, сдерживающих иммунные реакции на кишечные бактерии (6, 9). В результате, при воспалительных заболеваниях кишечника формируется аберрантный иммунный ответ на внутрипросветные антигены, например, на резидентные кишечные бактерии с потерей

толерантности макроорганизма к нормальной кишечной флоре (10, 12).

В последние годы возрастает интерес к роли дисбиотических нарушений в патогенезе хронических заболеваний органов пищеварения. В ряде публикаций приводятся данные об эффективности терапевтических схем, направленных на восстановление количественного и качественного состава кишечной микрофлоры, в купировании симптомов кишечной диспепсии (1). Однако следует отметить, что работы, посвященные роли кишечного дисбиоза в патогенезе дивертикулярной болезни толстой кишки, крайне малочисленны, носят фрагментарный характер и опираются на ограниченное число наблюдений, поэтому нет убедительных доказательств в достоверности полученных результатов.

Цель исследования: оценить роль нарушений кишечной микрофлоры в механизме формирования клинических проявлений у пациентов с ДБТК.

Задачи исследования:

1. Провести оценку клинических проявлений дивертикулярной болезни толстой кишки.
2. Изучить частоту выявления и степень выраженности нарушений состава толстокишечной микрофлоры у больных ДБТК.
3. Определить роль нарушений состава кишечной микрофлоры в формировании клинических проявлений, обусловленных функциональными кишечными расстройствами, у пациентов ДБТК.

Материалы и методы исследования

После одобрения локальным этическим комитетом протокола в исследование было включено 115 пациентов с дивертикулярной болезнью толстой кишки (56 мужчин, 59 женщин, средний возраст 61,4 год).

При отборе пациентов с дивертикулярной болезнью использовали критерии включения: 1) наличие дивертикулов в толстой кишке, 2) отсутствие противопоказаний к проведению колонофиброскопии. Критериями исключения являлись: 1) самостоятельные воспалительные заболевания толстой кишки (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, ишемический колит, микроскопический колит, доброкачественные и злокачественные опухоли и др.); 2) осложнения ДБТК, требующие хирургического вмешательства (перфорация толстой кишки; кишечное кровотечение; сепсис; абсцесс, стриктуры и стенозы толстой кишки; тромбозы и тромбоэмболии и др.); 3) заболевания других органов пищеварения, сопровождающиеся болевым абдоминальным синдромом и диспепсией (желчнокаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, гепатиты, цирроз печени и др.); 4) наличие злокачественных опухолей любой локализации в настоящее время и в анамнезе.

Все пациенты были информированы о целях и задачах проводимой работы. Обследование, дальнейшее наблюдение и лечение осуществлялось с использованием принципа информированного согласия.

Диагноз ДБТК устанавливался на основании данных анамнеза, результатов физикального и лабораторно-инструментального исследования.

При клиническом исследовании оценивалось 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), включающих три обязательных признака – абдоминальные боли, нарушение частоты стула и формы каланами, как и рядом других авторов, использовался термин «СРК – подобные нарушения» (8). 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.

Всем больным, включенным в исследование, проводилось эндоскопическое исследование пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и толстой кишки, что позволило получить информацию о состоянии этих органов у больных ДБТК (5). Эндоскопическая часть исследования проводилась в ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Росздрава».

При колоноскопии основное внимание уделялось оценке состояния СО с выявлением эндоскопических

признаков воспаления. У всех пациентов при КФС была взята биопсия из сигмовидной кишки с целью проведения морфологического и морфометрического исследований СО.

Бактериологическое исследование кала проводилось по методике, а интерпретация полученных результатов по критериям, разработанным Московским научно-исследовательским институтом эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского. При анализе посева кала нами учитывалось наличие или отсутствие условно-патогенной микрофлоры (2). Бактериологическая часть исследования проводилась на базе клинко-диагностической лаборатории ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Росздрава» под руководством заведующего отделением Трифонова С.И.

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

Результаты собственных исследований. Согласно поставленным задачам в исследование включено 115 пациентов с дивертикулярной болезнью толстой кишки.

Характеристика клинических проявлений кишечной диспепсии у исследуемых пациентов представлена в таблице 1.

Как видно из результатов в представленной таблице 1, у 82 (71,3%) пациентов с ДБТК имелись, и у 33 (28,7%) – отсутствовали симптомы кишечной диспепсии. СРК-подобные нарушения с запорами выявлено у 42 (36,5%) пациентов, СРК-подобные нарушения с диареей – у 18 (15,7%), метеоризм – у 6 (5,2%), абдоминальная боль связанная с приемом пищи и/или актом дефекации у 12 (10,4%) пациентов.

Микробиологический анализ кала был проведен у всех пациентов, включенных в исследование. Нарушение нормального состава кишечной флоры было выявлено у 93 (80,9%) пациента и у 22 (19,1%) пациентов микрофлора была не изменена. Снижение бифидобактерий отмечалось у 85 (73,9%), лактобактерий – у 89 (77,4%), наличие условно-патогенной микрофлоры – у 61 (53,1%) пациентов (табл. 2).

Наиболее выраженные изменения в составе толстокишечной микрофлоры наблюдались у пациентов

Табл. 1. Характеристика клинических проявлений кишечной диспепсии у исследуемых пациентов

Признаки	Количество больных n=115	
	n	%
СРК-подобные нарушения с запорами	42	36,5
СРК-подобные нарушения с диареей	18	15,7
СРК-подобные нарушения смешанного типа	4	3,5
Метеоризм	6	5,2
Абдоминальная боль	12	10,4
Всего с наличием симптомов	82	71,3
Отсутствие симптомов	33	28,7

Попова Е.В., Яковенко Э.П.
ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНОГО БИОЦЕНОЗА НА ФОРМИРОВАНИЕ
КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Табл. 2. Характер нарушений кишечной микрофлоры у исследуемых пациентов

Признаки	Количество пациентов с наличием признака					
	С симптомами кишечной диспепсии (n=82)		Без симптомов кишечной диспепсии (n=33)		p	Всего (n=115)
	n	%	n	%		
Общее количество кишечной флоры:						
– нормальное	0	0	22	66,6	p<0,05	22
– нарушенное	82	100	11	33,4	p<0,05	93
Бифидобактерии, количество:						
– нормальное	6	7,3	24	72,7	p<0,05	30
– снижено	76	92,7	9	27,3	p<0,05	85
Лактобактерии, количество:						
– нормальное	4	4,9	22	66,6	p<0,05	26
– снижено	78	95,1	11	33,4	p<0,05	89
Условно патогенные энтеробактерии:						
– имеются	56	68,3	5	15,2	p<0,05	61
– отсутствуют	26	31,7	28	84,8	p<0,05	54

дивертикулярной болезнью толстой кишки с симптомами кишечной диспепсией, при которой нарушение общего количества кишечной микрофлоры обнаружено у всех исследуемых. Значительно чаще было отмечено снижение лактобактерий (77,4%), бифидобактерий (73,9%), а также присутствие условно-патогенной микрофлоры (53,1%). В то время как у пациентов с дивертикулярной болезнью толстой кишки без клинических проявлений нарушение общего количества кишечной микрофлоры составило 33,4%, снижение бифидобактерий встречалось в 27,3%, лактобактерий – в 33,4% случаев. Условно-патогенная микрофлора выявлена у 15,2% исследуемых пациентов.

Таким образом, в проведенном нами исследовании у 100% пациентов дивертикулярной болезнью толстой кишки с признаками и 33,4% – без признаков кишечной диспепсии выявлены изменения микробного пейзажа толстой кишки. В первой группе частота выявления при бактериологическом исследовании кала роста условно-патогенной микрофлоры составила 68,3%, во второй 15,2%.

Анализ качественного состава кишечной микрофлоры у исследуемых пациентов представлен в таблице 3. Из 115 обследуемых пациентов у 18,3% выявлено снижение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью. Наличие гемолитических штаммов имело место у 53,9%, лактозонегативных – у 34,8% исследуемых пациентов.

Как следует из результатов представленных в таблице 3, наибольшее количество из высеванных микроорганизмов составили стафилококки (76,5%), вторыми по высеваемости были Klebsiella (53,1%). Энтерококки составили 20,9%, Грибы рода Candida – 60%, Proteus – 20%, синегнойная палочка – 6,9% от общего числа высеванных микроорганизмов. Также нами определено снижение би-

Табл. 3. Состав кишечной микрофлоры у исследуемых пациентов

Микроорганизмы	Общее количество пациентов с микробным высевом					
	С симптомами кишечной диспепсии (n=82)		Без симптомов кишечной диспепсии (n=33)		P	Всего (n=115)
	n	%	n	%		
E.coli нормальные штаммы, количество:						
– сниженное	13	15,9	8	24,2	p>0,05	21
E.coli гемолитические штаммы	48	58,5	14	42,4	p>0,05	62
E.coli лактозонегативные штаммы	34	41,5	6	18,2	p>0,05	40
Бифидобактерии, количество:						
– нормальное	6	7,3	24	72,7	p<0,05	30
– снижено	6	92,7	9	27,3	p<0,05	85
Лактобактерии, количество:						
– нормальное	4	4,9	22	66,6	p<0,05	26
– снижено	78	95,1	11	33,4	p<0,05	89
Staphylococcus	75	91,5	13	39,4	p<0,05	88
Enterococcus	24	29,3	0	0	p<0,05	24
Грибы рода Candida	69	84,1	0	0	p<0,05	69
Proteus	23	28,1	0	0	p<0,05	23
Klebsiella	56	68,3	5	15,2	p<0,05	61
Синегнойная палочка	8	9,8	0	0	p<0,05	8

фидобактерий у 85 (73,9%), лактобактерий – у 89 (77,4%) пациентов.

Таким образом, у пациентов дивертикулярной болезнью толстой кишки с симптомами кишечной диспепсии сниженное количество микроорганизмов рода Escherichia coli с нормальной ферментативной активностью имело место в 15,9%, лактозонегативными – 41,5% случаев, кишечная палочка с гемолитическими свойствами – 58,5%. Энтерококки определены у 29,3%, стафилококки – 91,5%, грибы рода Candida – 84,1% пациентов. Условно-патогенные микроорганизмы рода Proteus выделены у 28,1%, синегнойная палочка – 9,8%, Klebsiella – 68,3% исследуемых пациентов. Нормальное количество бифидобактерий выявлено у 7,3%, лактобактерий – 4,9% случаев. Сниженный уровень бифидобактерий обнаружен у 92,7%, лактобактерий – 95,1% пациентов.

У пациентов с наличием дивертикулярной болезни толстой кишки без симптомов кишечной диспепсии сниженное количество кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами имело место у 24,2%, гемолитическими – 42,4%, лактозонегативными – 18,2% исследуемых пациентов. Энтерококки не выделялись, доля стафилококков составила 39,4%, грибов рода Candida, а также микроорганизмы рода Proteus не высевались. Условно-патогенные микроорганизмы род Klebsiella составили 15,2%. Бифидобактерии в нормальном количестве определены у 72,7%, сниженном – у 27,3%

пациентов. Содержание лактобактерий в 66,6% случаев было в норме, в 33,4% – снижено.

Степень выраженности дисбиотических нарушений в зависимости от клинических проявлений кишечной диспепсии у наблюдаемых пациентов представлено в таблице 4.

Степень выраженности дисбиотических нарушений у больных с наличием кишечной диспепсии значительно выше, чем у больных без клинических проявлений. У пациентов с признаками кишечной диспепсии нарушения микробиоценоза кишечника, соответствующие I степени установлены у 3,7%, II степени – у 28,1%, III степени – 68,3% пациентов. У пациентов без клинических проявлений дисбактериоз I степени имел место у 28%, II степени – у 54% и нормальный состав кишечной микрофлоры – у 66,6% исследуемых.

Таким образом, у больных ДБТК дисбиоз кишечника был обнаружен у 88,9%, при этом у всех имели место симптомы кишечной диспепсии, в то время как у большинства больных с наличием нормального состава кишечной микрофлоры клинические проявления заболевания отсутствовали.

Выводы:

1. У 71,3% пациентов дивертикулярной болезнью выявляются клинические признаки кишечной диспепсии с преобладанием СРК – подобных нарушений с запором.
2. Нарушения нормального состава кишечной микрофлоры были выявлены у 80,9% пациентов, из них у 53,1% – с наличием условно-патогенной микрофлоры. Степень выраженности дисбиотических нарушений у больных с наличием клинических проявлений оказалась максимальной.
3. У 100% больных с наличием кишечной диспепсии и у 33,4% – с отсутствием клинических симптомов имелись нарушения нормального состава кишечной микрофлоры, что свидетельствует о роли дисбиоза кишечника в формировании клинических проявлений у больных ДБТК.

Табл. 4. Степень выраженности дисбиотических нарушений у исследуемых пациентов

Признаки	Количество пациентов с наличием признака						
	С симптомами кишечной диспепсии (n=82)		Без симптомов кишечной диспепсии (n=33)		p	Всего (n=115)	
	п	%	п	%		п	%
Дисбактериоз I степени	3	3,7	3	9,1	p>0,05	6	5,2
Дисбактериоз II степени	23	28,1	8	24,2	p>0,05	31	26,9
Дисбактериоз III степени	56	68,3	0	0	p<0,05	56	48,7
Нормальная микрофлора	0	0	22	66,6	p<0,05	22	19,1

Литература

1. Агафонова Н.А. Невсасывающиеся (кишечные) антибактериальные препараты в гастроэнтерологии: спектр применения рифаксимина Consilium medicum. 2009. №1. С. 61–66.
2. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А., Воробьев А.А. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 1998. – Т.8, №1. – С. 66–70.
3. Бондаренко В.М. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей. – М., 2007.
4. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии 2-е издание, 2006.
5. Данилова О.П. Дисбиоз кишечника: клинко-инструментальный диагноз // медицинская экология и клиническая медицина: предпосылки и пути интеграции: материалы XXXIV научной конференции СПбМАПО «Хлопинские чтения» / под ред. Щербо А.П. – СПб.: СПбМАПО, 2001. – С. 195–111.
6. Лоранская И.Д. Генетические исследования при неспецифических воспалительных заболеваниях кишечника. // Воспалительные заболевания кишечника под ред. Воробьева Г.И., Халифа И.Л. – 2008. – С. 26–39.
7. Duchmann R., May E., Heike M., Knolle P., Neurath M., Meyer zum Buschenfelde K.H. T-cell specificity and cross reactivity towards enterobacteria, bacteroides, bifidobacterium, and antigens from resident intestinal flora in humans// Gut. – 2006. – V. 44. – P. 812–818.
8. Farrokhhyar F., J.K. Marshall, B. Easterbrook, et al. Functional Gastrointestinal Disorders and Mood Disorders in Patients with Inactive Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Impact on Health. Inflamm Bowel Dis 2006; 12(1): 38–45.
9. Farrell R.J., Ang Y., Kileen P., et al. Increased incidence of non-Hodgkin's lymphoma in inflammatory bowel disease patients on immunosuppressive therapy but overall risk is low// Gut. – 2000. – V. 47. – P. 514–519.
10. McCracken V.J., Gaskins H.R. Probiotics and the immune system. In: Tannock GW, ed. Probiotics: a critical review. Norfolk, United Kingdom: Horizon Scientific Press. – 2003. – V. 85. – P. 111.
11. Painter N.S., 1975, Ambrosetti P., 1994, Ludeman L., 2002, Mimura T, 2002, Simpson J.A., 2003.
12. Targan S.R. The search for pathogenic antigens in ulcerative colitis// Gastroenterology. – 1998. – V. 114. – P. 1099–1100.

Контактная информация

Попова Е.В.

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

e-mail: nmhc@mail.ru