

ЗНАЧЕНИЕ ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ДИАРЕИ ПРИ ЦЕЛИАКИИ И СИНДРОМЕ КОРОТКОЙ ТОНКОЙ КИШКИ

Крумс Л. М.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Крумс Лариса Матисовна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8 (495) 304 3078

РЕЗЮМЕ

Цель работы: изучить механизмы развития хронической диареи у больных целиакией и синдромом короткой тонкой кишки.

Материал и методы. Обследованы 24 больных: 9 больных целиакией с синдромом нарушенного всасывания II и III степени тяжести, 15 больных с синдромом короткой тонкой кишки и 9 здоровых волонтеров. Изучение микрофлоры тонкой и толстой кишки проводилось методом посева серийных разведений содержимого верхних отделов тонкой кишки и кала с последующим качественным и количественным учетом выделенных микроорганизмов. Соотношение свободных и конъюгированных желчных кислот определяли методом электрофореза с последующей денситометрией.

Результаты. У 2/3 обследованных больных обнаружено бактериальное обсеменение тонкой кишки. Высеивались стафилококки, кишечная палочка, энтерококки. Обнаружено значительное изменение соотношения желчных кислот: значительное повышение свободных, повреждающих слизистую, и уменьшение конъюгированных, участвующих в пищеварении липидов. Неабсорбированные липиды явились одной из причин диареи в обследованных группах больных. Последовательное назначение антибактериальных препаратов и пробиотиков способствовало нормализации стула, микрофлоры тонкой и толстой кишки.

SUMMARY

Aim: To study the mechanisms of chronic diarrhea in patients with celiac disease and the syndrome of short small intestine.

Materials and methods. The study included 24 patients: 9 with celiac disease with malabsorption syndrome of II and III degree, 15 patients with the syndrome of short small intestine and 9 healthy volunteers. Study of microflora in the small and large intestine was performed by seeding serial dilutions of the contents of upper small intestine and feces, followed by qualitative and quantitative view of selected microorganisms. Value of free and conjugated bile acids were determined by electrophoresis followed by densitometry.

Results. 2/3 of the examined patients revealed bacterial colonization of the small intestine. Were inoculated staphylococci, E. coli, enterococci. Was found a significant change in the ratio of bile acids: a significant increase in free, damaging the mucous, and a decrease in conjugated involved in the digestion of lipids. Unabsorbed lipids were one of the causes of diarrhea in the examined groups of patients. Sequential antibiotic drugs and probiotic promoted the normalization of the stool, microflora of the small and large intestine.

Кишечная флора — необходимый атрибут существования сложных организмов, а ее сохранение и предупреждение загрязнения — одна из важнейших задач биологии и медицины (А. М. Уголев) [1].

В кишечнике здорового человека имеется сбалансированное взаимодействие между защитными

силами макроорганизма и микробными ассоциациями. В состав флоры содержимого толстого кишечника входят анаэробные и аэробные бактерии. Нормальная микрофлора на 95% состоит из анаэробных видов бактерий, главными из которых являются бифидо- и лактобактерии, выполняющие

важные функции в организме. Мукозная микрофлора тесно ассоциирована со слизистой оболочкой кишки, образуя плотный бактериальный дерн. Внутрислизистую микрофлору составляют микробы, локализующиеся в просвете кишечника. Микрофлора фекалий, сходная с микрофлорой толстой кишки, в основном содержится в биопленке.

Одним из свойств нормофлоры является метаболизм азот- и углеродсодержащих соединений за счет микробных ферментов.

Нарушение и гибель полезной микрофлоры в организме ведет к тому, что нарушается метаболизм разнообразных субстратов растительного, животного и микробного происхождения.

Нормальная микрофлора кишечника участвует в обмене липидов, рециркуляции желчных кислот и активно влияет на холестериновый и билирубиновый метаболизм. В процессе эволюции нормальная микрофлора кишечника приобрела исключительно важную роль в формировании колонизационной резистентности организма. Одним из главных механизмов защиты от условно патогенных и патогенных бактерий является присутствие в организме достаточного количества собственной полезной микрофлоры, к которой в первую очередь относятся лакто- и бифидобактерии. Очень важным фактором защиты является то, что представители нормофлоры продуцируют бактериоцины, лизоцим и другие вещества, обуславливающие антагонистическую активность этих бактерий.

Особое внимание в последнее время обращено на роль представителей рода *Lactobacillus*, обеспечивающих экологический барьер защиты организма человека [2]. Представители нормофлоры в кишечнике конкурируют с патогенной флорой за область обитания — экологические ниши. Важная функция бактерий кишечной флоры — синтез витаминов, необходимых для организма. Бифидобактерии синтезируют витамины группы В: никотиновую, фолиевую кислоты, тиамин, биотин, цианокобаламин. Кишечная палочка способствует синтезу иммуноглобулинов, что препятствует развитию инфекции. Продуцируя молочную кислоту, бифидо- и лактобактерии создают в кишечнике кислую среду, подавляя гнилостную флору и способствуя всасыванию кальция, витамина D и железа. Микрофлора толстой кишки имеет значение в синтезе биологически активных соединений — летучих жирных кислот, принимающих участие в рециркуляции и абсорбции ионов натрия, калия, хлора, воды, а также кальция, магния и цинка.

Кишечная нормофлора способна утилизировать непереваренные пищевые субстраты, образуя органические кислоты, аминокислоты и другие соединения, которые нормализуют обмен веществ в организме. Микрофлора кишечника в конечном счете поддерживает водный, электролитный и кислотно-щелочной балансы в организме. Нормальная микрофлора — бифидо- и лактобактерии — оказывает иммуностимулирующий

эффект: усиливает фагоцитарную активность макрофагов, синтез цитокинов, стимулируя клеточные иммунные механизмы защиты. Дисбактериоз при недостаточности пищеварения проявляется симптомокомплексом, обусловленным нарушением мембранного и полостного пищеварения. Причиной этого при дисбактериозе является заселение тонкой кишки большим количеством микроорганизмов, разрушающих пищеварительные ферменты и способствующих развитию бродильных и гнилостных процессов.

В отличие от толстой кишки тонкая кишка, особенно ее проксимальные отделы, бедна микроорганизмами. Концентрация их в тонкокишечном содержимом не превышает 10^5 /мл. Чаще всего встречаются грамположительные стафилококки, стрептококки, молочнокислые палочки. Стерильность тонкой кишки обеспечивается рядом факторов: бактерицидным действием желудочного сока, желчных кислот, наличием механических заслонок, антимикробным действием эпителия слизистой оболочки и вырабатываемых секретов, проницаемостью слизистой, секрецией иммуноглобулинов, содержанием лизоцима в слизистой, нормальной двигательной функцией желудочно-кишечного тракта.

Механизм развития диареи при синдроме бактериального обсеменения тонкой кишки связан с повреждением щеточной каймы и снижением ее энзиматической активности. Основным фактором, повреждающим слизистую, являются свободные желчные кислоты. В условиях физиологической нормы превращения желчных кислот — их деконъюгация, 7- α дегидроксилирование с образованием вторичных производных, — осуществляются в дистальных отделах тонкой кишки при участии кишечных бактерий: энтерококков, бактероидов, бифидобактерий, фекального стрептококка. При бактериальной пролиферации в тощей кишке под влиянием кишечных микробов процессы деконъюгации желчных кислот с образованием свободных желчных кислот осуществляются уже в проксимальных отделах тонкой кишки.

По мнению ряда авторов, наличие свободных желчных кислот в дуоденальном содержимом косвенным образом свидетельствует о бактериальной пролиферации в тонкой кишке. Кроме этого, в патогенезе хронической диареи при бактериальном обсеменении тонкой кишки имеют значение и ряд других факторов: под влиянием ферментов, выделяемых бактериями, образуются спирты, летучие жирные кислоты, продукты окисления эндогенных спиртов, которые приводят к дисфункции энтероцита.

Цель работы — изучить механизмы развития хронической диареи у больных целиакией и синдромом короткой тонкой кишки.



МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 24 больных: 9 больных целиакией с синдромом нарушенного всасывания II и III степени тяжести и 15 больных с синдромом короткой тонкой кишки. Во всех случаях операция была проведена по поводу спаечной кишечной непроходимости. Длина резецированного участка тонкой кишки составляла от 1,5 до 3 м. Возраст обследованных больных — от 22 до 40 лет. Контрольную группу составили 9 здоровых волонтеров. Изучение микрофлоры тонкой и толстой кишки проводилось методом посева серийных разведений содержимого верхних отделов тонкой кишки и кала с последующим качественным и количественным учетом выделенных микроорганизмов. Содержимое тонкой кишки получали с помощью стерильного зонда, вводимого под контролем рентгена за связку Трейца. Соотношение свободных и конъюгированных желчных кислот определяли методом электрофореза с последующей денситометрией.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В дуоденоюнальном содержимом обследованных больных высевались ряд микроорганизмов: кишечная палочка, стафилококки, энтерококки. Реже определялись бактериоиды. Свободные желчные кислоты определялись у 6 из 9 больных целиакией. В среднем соотношение желчных кислот в дуоденальном содержимом (глико-, таурохолатов, свободных желчных) у них составляло 51,7 : 41,1 : 7,2% (при норме 63 : 34 : 3%). Как видно из приведенных данных, соотношение глицин/таурин-конъюгатов снижалось до 1,2 : 1. Содержание свободных желчных кислот у больных целиакией более чем в 2 раза превышало показатели контрольной группы.

У больных с синдромом короткой тонкой кишки свободные желчные кислоты определялись у 13 из 15 обследованных. Относительное содержание их в 2 раза превышало уровень свободных желчных кислот у больных целиакией и в 5 раз — показатели здоровых лиц [3]. В среднем процентное соотношение свободных и конъюгированных желчных кислот в дуоденальном содержимом у больных с синдромом короткой кишки составляло 64,1 : 21,3 : 14,6. По сравнению с группой больных целиакией соотношение глико/таурохолатов возрастало, составляя 3 : 1.

Так, у больного П-ва с резекцией 3 метров тонкой кишки, наложением илеотранзверзоанастомоза и наличием слепого кармана в области слепой кишки соотношение свободных и конъюгированных желчных кислот составляло 60 : 15 : 25%. Соотношение глико/таурохолатов возрастало в 4 раза, а содержание свободных желчных кислот составляло 25%.

При сопоставлении результатов изучения микрофлоры тонкой кишки и содержания свободных желчных кислот получены совпадающие результаты: у больных с выраженным бактериальным ростом в тонкой кишке, особенно наличием энтерококков

и бактериоидов, определялось высокое содержание свободных желчных кислот в дуоденоюнальном содержимом. Дисбактериоз фекалий выражался в отсутствии или снижении уровня бифидобактерий в сочетании с изменениями в аэробной части биоценоза: наличием протей в титрах, превышающих $10^3/1$ мл, гемолизирующих и лактозоотрицательных кишечных палочек, гемолизирующей кокковой флоры. Зависимости между изменениями фекальной флорой и диареей у обследованных больных отмечено не было.

Для восстановления кишечного эубиоза в лечении больных целиакией и синдромом короткой тонкой кишки были применены последовательные курсы лечения антибактериальными препаратами и пробиотиками. Антибактериальные препараты назначались с целью подавления роста любых микроорганизмов в тонкой кишке и условно патогенных бактерий в толстой кишке. Клиническими показаниями для назначения антибактериальных препаратов являлись упорные поносы, сохраняющиеся на фоне диеты и приема адсорбирующих средств. В качестве антибактериального препарата назначался интетрикс по 1 капсуле 4 раза в день в течение 7–10 дней. К концу курса лечения наблюдалось улучшение состояния: поносы прекращались, уменьшалось урчание и вздутие живота. При исследовании микрофлоры дуоденального содержимого отмечено значительное уменьшение количества кишечных микроорганизмов. Кишечный сок стал стерильным у 3 больных целиакией и у 5 — с синдромом короткой тонкой кишки. Полное исчезновение микроорганизмов или значительное их уменьшение отмечалось в тех случаях, где при первоначальном исследовании высевались энтерококки и бактериоиды. Чаще всего без изменений оставалось количество кишечных палочек. При определении в динамике содержания желчных кислот в желчи под влиянием лечения интетриksom оказалось, что у половины больных в обследуемых группах уровень свободных желчных кислот снижался, а концентрация конъюгированных возрастала. Так, средняя концентрация свободных желчных кислот у больных целиакией в первой 10-минутной порции желчи до лечения составляла 84,43 мг%, конъюгированных — 359,55 мг%, после лечения интетриksom — 75,88 и 565,76 мг% соответственно.

Таким образом, у обследованных больных после лечения антибактериальным препаратом, наряду с нормализацией стула, отмечалось исчезновение или уменьшение микробов в дуоденоюнальном содержимом, снижение концентрации свободных желчных кислот и повышение содержания конъюгированных. После лечения антибактериальным препаратом в кале у части больных отмечалось уменьшение сопутствующей флоры и микроорганизмов с измененными свойствами. Отсутствие бифидобактерий, повышенное содержание остаточной флоры (стафилококков, протей, дрожжей) сохранялось после лечения и нормализации стула.

Наряду с антибактериальными препаратами мы использовали пробиотики: бифидумбактерин

и бификол. В последнем, кроме *B. bifidum* № 1, входила *B. coli* M-17. Кроме того, применялся препарат нормофлор, содержащий *Laktobacillus*, способные хорошо размножаться в кишечнике и обладающие антагонистическими свойствами против патогенной и условно патогенной микрофлоры. Бифидумбактерин и бификол назначались по 1 флакону 2 раза в день за 20 минут до еды в течение 1,5–2 месяцев, нормофлор — по 2 капсуле 3 раза в день за 30 минут до еды. Курс лечения — 2 недели.

По окончании курса лечения пробиотиками у больных обследуемых групп кишечный сок стал стерильным. При посевах кала к концу курса лечения резко снижалось содержание протей, гемолизующей флоры. Изменения в анаэробной части биоценоза характеризовались появлением бифидобактерий, возрастанием их титра до нормальных значений — 10^8 – 10^{10} /мл. Только у 4 больных с синдромом короткой кишки нормализация кишечной флоры наступила после повторных курсов лечения пробиотиками.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенные исследования показали наличие бактериального обсеменения проксимальных отделов тонкой кишки у больных целиакией и синдромом короткой тонкой кишки. Высеивались кишечная палочка, стафилококки, энтерококки и даже бактероиды. Изменение флоры толстой кишки характеризовалось отсутствием или снижением бифидо- и лактобактерий, увеличением остаточной флоры, микроорганизмов с измененными свойствами. Определение соотношения свободных и конъюгированных желчных кислот показало значительное увеличение доли свободных

желчных кислот, во много раз превышающих показатели, полученные у волонтеров. Наличие свободных желчных кислот в двенадцатиперстной кишке является результатом деконъюгации желчных кислот уже в проксимальных отделах тонкой кишки, тогда как в норме эти процессы осуществляются в подвздошной кишке. Образующиеся свободные желчные кислоты обладают повреждающим действием на слизистую тонкой кишки.

Отмечена прямая зависимость между наличием бактериального роста в тонкой кишке и относительным содержанием свободных желчных кислот в дуоденальном содержимом.

Кроме того, уменьшается доля конъюгированных желчных кислот, участвующих в пищеварении липидов. Неабсорбированные в тонкой кишке жирные кислоты с длинной углеродной цепью в толстой кишке усиливают секрецию воды и электролитов, что поддерживает секреторную диарею.

В лечении больных целиакией и синдромом короткой тонкой кишки с целью восстановления эубиоза и подавления роста микроорганизмов в тонкой кишке мы применили последовательные курсы антибактериальных препаратов и пробиотиков. Под влиянием антибактериальной терапии исчезновение роста бактерий в тонкой кишке отмечалось лишь у части обследованных. Под влиянием повторных курсов пробиотиков — бифидумбактерина, бификолы, нормофлоры — кишечный сок стал стерильным у всех больных. В кале наблюдалось значительное уменьшение условно патогенной флоры, появление и повышение титра бифидобактерий до нормальных величин. Полагают, что эффект действия пробиотиков тесным образом связан



Соотношение свободных и конъюгированных желчных кислот у больных целиакией и синдромом короткой тонкой кишки

с приживлением вводимых в организм человека бактерий на слизистой оболочке кишечника, а также их биологической, антагонистической и иммуностимулирующей активностью [4]. Позитивное действие живых пробиотических бактерий связано с подавлением роста патогенных и условно патогенных микроорганизмов в результате синтеза различных бактерицидных и бактериостатических веществ, инактивации и предотвращения поступления токсинов из кишечника в системный кровоток [4–6].

ВЫВОДЫ

1. При посевах тонкокишечного содержимого у большинства больных целиакией и синдромом короткой тонкой кишки выявлен рост внутрипросветной микрофлоры, как аэробной, так и анаэробной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Уголев А. М. Мембранное пищеварение. — Л.: Наука, 1985. — 358 с.
2. Логинов А. С., Екисенина Н. И., Крумс Л. М. и др. Диагностика и лечение хронических заболеваний тонкой кишки: Метод. рекомендации — М., 1984. — 17 с.
3. Walter J. Ecological role of lactobacilli in the gastrointestinal tract implication for fundamental and biomedical research // Appl. Envir. Microbiol. — 2008. — Vol. 74, № 16. — P. 4985–4996.
4. Priedis G. A., Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics and prebiotics gastroenterology enters the metagenomic era // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136. — P. 2015–3031.
5. Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. — М.: ГОЭТАР-Мед, 2007.
6. Бондаренко В. М. Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов // Фарматека. — 2010. — № 2. — С. 26–32.
2. При бактериальном обсеменении тонкой кишки в указанных группах больных процессы деконъюгации желчных кислот осуществляются уже в проксимальных отделах тонкой кишки с образованием свободных желчных кислот, повреждающих слизистую, и уменьшением доли конъюгированных, участвующих в пищеварении липидов.
3. Неабсорбированные в тонкой кишке жирные кислоты с длинной углеродной цепью в толстой кишке усиливают секрецию воды и электролитов, чем обусловлен гиперсекреторный механизм диареи.
4. С целью подавления бактериального роста в тонкой кишке, восстановления дисбиоза кишечника, нормализации стула применяются последовательные курсы антибактериальных препаратов и пробиотиков.