

© Є.С. Сірчак, Н.Ю. Курчак, В.І. Русин, О.Ю. Кочмарь, Х.В. Футько, 2013

УДК: 616.37-002.2:616.366-089.87:616.345-008.87:612.017

Є.С. СІРЧАК¹, Н.Ю. КУРЧАК¹, В.І. РУСИН², О.Ю. КОЧМАРЬ³, Х.В. ФУТЬКО⁴
Ужгородський національний університет, медичний факультет, ¹кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, ²кафедра хірургічних хвороб; ³лікарня з поліклінікою сектора медичного забезпечення УМВС України в Закарпатській області; ⁴Закарпатський обласний онкологічний диспансер, Ужгород

ЗМІНА МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ ТА ІМУНОЛОГІЧНИЙ СТАТУС У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ ПІСЛЯ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

Наведено результати комплексного обстеження 96 хворих після холецистектомії. Встановлено виражені дисбіотичні зміни та порушення показників гуморального імунітету (Ig A, Ig G) у хворих з хронічним панкреатитом після холецистектомії.

Ключові слова: холецистектомія, хронічний панкреатит, дисбіоз, імунітет

Вступ. Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ), широко поширена патологія органів травлення, що спостерігається у близько 10-15% дорослого та дитячого населення, обумовлена порушенням обміну холестерину і/або білірубину [2].

У 80-95% випадків лікування ЖКХ закінчується проведенням оперативного втручання. Холецистектомії (ХЕ) в 0,3-8 % випадків супроводжуються виникненням ускладнень (ятрогенні пошкодження жовчних протоків, жовчоістікання, кровотеча та інші). Крім того, одним з головних «недоліків» хірургічного лікування при ЖКХ є втрата жовчного міхура (ЖМ) як функціонуючого органу з важливими для травлення функціями (концентраційна, резервуарна, гормональна, як демпфер тиску в гепатобіліарній системі та інші) [2, 9].

Відомо, що видалення жовчного міхура при ЖКХ не позбавляє хворих від метаболічних порушень, у тому числі від гепатоцитарної дисхолії, що зберігається і після операції. Випадіння фізіологічної ролі жовчного міхура, а саме – концентрації жовчі в міжтравльовальний період і викиду його у дванадцятипалу кишку (ДПК) під час їжі, супроводжується порушенням пасажу жовчі в кишечник і розладом травлення [1]. Зміна хімічного складу і об'єму жовчі, хаотичне її надходження в дванадцятипалу кишку порушують перетравлювання і всмоктування жиру та інших речовин ліпідної природи, зменшують бактерицидність дуоденального вмісту, що призводить до мікробного обсіменіння і порушення моторики ДПК, розвитку синдрому надмірного бактеріального росту в кишечнику, розладу печінково-кишкової циркуляції і зниження синтезу жовчних кислот у печінці [5].

Отже, у 25-60 % пацієнтів після холецистектомії виникають функціональні та органічні порушення органів травлення, внаслідок втрати фізіологічної ролі ЖМ, дисфункції сфінктера Одді, порушення пасажу кишечника, ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот, а також зміни кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки [6].

Проведені дослідження свідчать, що мікрофлора кишечника людини здатна здійснювати біо-

трансформацію жовчних кислот, холестерину і стероїдних гормонів у різні метаболіти в процесі ентерогепатичної циркуляції даних речовин, що має важливе значення при формуванні захворювань гепатобіліарної системи.

Нормальна мікрофлора кишечника є повноцінною екологічною системою, що виконує різноманітні функції в організмі людини. Її розглядають як своєрідний «екстракорпоральний орган», що забезпечує багато аспектів життєдіяльності організму людини. Мікрофлора товстої кишки здорової людини виконує ряд важливих функцій, в тому числі забезпечує резистентність, колонізацію макроорганізмів, завдяки антагоністичним властивостям облигатної мікрофлори (біфідо- і лактобактерії) і умовно-патогенних мікроорганізмів, а також стимуляція лімфатичного апарату з дією на різні ланки тканинної і гуморальної імунної системи, включаючи синтез імуноглобулінів, інтерферону, а також підтримку функціональної активності неспецифічних факторів захисту (комплемент, лізоцим і ін.), які забезпечують імунологічний захист макроорганізму [7, 8].

При зміні якісного і кількісного складу мікробіоценозу кишечника внаслідок розмноження умовно-патогенних бактерій у кількості, що перевищує норму, розвивається синдром надмірного бактеріального росту, порушуються основні функції товстої кишки, що може мати важливе значення в патогенезі багатьох захворювань [3, 4], зокрема виникненні хронічних уражень підшлункової залози у хворих після холецистектомії.

Мета дослідження. Визначити зміни кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки та їх вплив на імунологічний статус у хворих із хронічним панкреатитом після холецистектомії.

Наукове дослідження є фрагментом держбюджетної теми ДР: 001134002361, № 829 «Механізми оптимізації діагностики та лікування захворювань гепатопанкреатобіліарної зони залежно від впливу екзо- та ендоекологічних факторів довкілля», що виконується на кафедрах хірургічних хвороб та пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ».

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням знаходилося 96 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні лікарні з поліклінікою СОЗ УМВС України в Закарпатській області та амбулаторно-диспансерному спостереженні у дільничного гастроентеролога/сімейного лікаря за місцем проживання. Всім обстеженим була проведена холецистектомія в термінах від 2 до 8 років.

Всі дослідження були проведені за згодою пацієнтів, а методика їхнього проведення відповідає Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р.

Сформовано дві групи обстежених: I група – 64 хворих на хронічний панкреатит (ХП) після холецистектомії та II група порівняння – 32 пацієнтів після холецистектомії без ураження підшлункової залози (ПЗ).

I група хворих (із ураженням ПЗ) була віком від 21 до 65 років, середній вік складав $42,7 \pm 8,2$ року; чоловіків було 16 (25,0%), жінок – 48 (75,0%). Холецистектомія була проведена в середньому $6,01 \pm 2,15$ року тому назад. II групу хворих (без ураження ПЗ) склали пацієнти віком від 23 до 62 років, середній вік складав $41,0 \pm 5,3$ року; чоловіків було 12 (37,5%), жінок – 20 (62,7%). Холецистектомія була проведена в термінах $5,7 \pm 3,0$ року.

В контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб, віком від 20 до 63 років, середній вік складав $40,1 \pm 4,6$ року. Чоловіків було 11 (55,0%), жінок – 9 (45,0%).

Всім обстеженим проведено загальноклінічні методи дослідження. Діагноз загострення ХП визначався з урахуванням скарг, анамнестичних, лабораторних (загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові, копрологічне дослідження). Також всім обстеженим хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, апарат Philips HDI – 1500).

Для виявлення дисбіозу товстої кишки при бактеріологічному обстеженні проводили кількісний облік мікроорганізмів, які виростили на поживному середовищі агар, Сабуро, Ендо та 5% кров'яному агарі з перерахунком на 1 г фекалій, враховуючи при цьому дозу посіяного матеріалу та ступінь його розведення. Кількість мікроорганізмів кожного виду в одному грамі досліджуваного матеріалу розраховували за формулою: $K = E \cdot (k \cdot V \cdot v)$, де K – кількість бактерій, E – сума колоній даного виду у всіх використаних розведеннях, V – об'єм суспензії, що нанесена на чашу, v – ступінь розведення. Крім того, на чашці з 5% кров'яним агаром відзначали наявність гемолітичних форм як кишкової, так і кокової мікрофлори, відсоток їх від загальної кількості вирослих колоній, співвідношення кишкової та кокової мікрофлори. Наявність біфідобактерій визначали за характером росту на середовищі Блаурокка та мікроскопії мазків, пофарбованих по Граму. Кількість біфідобактерій та лактобацил в одному грамі фекалій визначали по граничному розведенню, при якому спостерігався їх ріст. Ступінь дисбіозу кишечника оцінювали за класифікацією Куваєвої І.Б., Ладодо К.С. (1991 р.).

Дослідження рівня компонентів комплексу С3, С4 та концентрації імуноглобулінів А, М, G визначали за допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 500 та 560 (Японія), використовуючи реактиви фірми Siemens.

Результати досліджень та їх обговорення. Результати обстежень показали, що у хворих після холецистектомії мали місце зміни з боку органів травлення, серед яких у хворих I групи (із ураженням ПЗ) домінувала кишкова симптоматика (схильність до проносів, поліфекалія, болі розлитого, спастичного характеру у животі, здуття живота), а хворих II групи турбовали симптоми переважно біліарної диспепсії (дискомформ та ниючі болі у верхніх відділах живота, нудота, відрижка гірким). Результати наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Клінічні симптоми з боку органів травлення та їх частота у обстежених хворих

Симптоми	Обстежені хворі	
	I група (n=64) Хворі із ХП після ХЕ	II група (n=32) Хворі без ХП після ХЕ
Больовий синдром:	53 (82,8 %)	17 (53,1 %)
<i>Локалізація</i>		
- у верхніх відділах живота	14 (21,9 %)	12 (37,5 %)
- без чіткої локалізації, розлитого характеру	39 (60,9 %)	5 (15,6 %)
<i>Характер</i>		
- ниючий	19 (35,8%)	15 (88,2 %)
- спастичний	34 (64,2 %)	2 (11,8 %)
Симптоми кишкової диспепсії:		
<i>Скарги на порушення стільця</i>		
- проноси	31 (48,5%)	3 (9,4 %)
- закрепи	10 (15,6%)	1 (3,1 %)
- закрепи, які змінювались проносами	23 (35,9 %)	7 (21,9 %)

- поліфекалія	17 (26,6%)	4 (12,5 %)
- відчуття неповної дефекації	29 (45,3 %)	6 (18,8 %)
Метеоризм	49 (76,6 %)	15 (46,9 %)
Симптоми біліарної диспепсії		
Нудота	21 (32,8 %)	16 (50,0%)
Блювота	15 (23,4 %)	13 (40,6 %)
Відрижка гірким	7 (10,9 %)	20 (62,5 %)
Гіркота у роті	5 (7,8 %)	15 (46,9 %)

Вивчення мікробного складу фекалій вказує, що загострення хронічного панкреатиту у хворих після холецистектомії (I група пацієнтів) супроводжується глибокими змінами в мікробіоценозі товстої кишки.

Що стосується анаеробної флори, то у всіх хворих обох груп спостерігалось зниження рівня біфідобактерій нижче за 10^7 , а також лактобактерій нижче

за 10^6 . Мікробний склад товстої кишки у контрольної групи характеризувався такими показниками: зниження рівня біфідобактерій та лактобактерій на 1-2 показника виявили у 15,0 % обстежених. Але ці зміни не супроводжувались появою *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями, появою умовно-патогенних мікроорганізмів та коагулопозитивних стафілококів у титрі більше 10^3 .

Таблиця 2

Кількісний та якісний склад мікрофлори товстої кишки у обстежених хворих

Показник	Обстежені хворі	
	I група (n=64)	II група (n=32)
Біфідобактерії (10^9 і >)	100 %	100 %
Лактобактерії (10^6 і >)	100 %	100 %
Загальна кількість кишкових паличок (300-400 млн/г)	87,5 %	37,5 %*
Слабоферментативні кишкові палички (до 10%)	93,8 %	43,8 %*
Гемолітичні кишкові палички (немає)	37,5 %	15,6 %*
Умовно-патогенні ентеробактерії (немає)	85,9 %	21,9 %*
Гриби роду <i>Candida</i> spp. (до 10^3)	14,1 %	–
Коагулопозитивний стафілокок (до 10^3)	12,5 %	3,1 %

Примітка: відмінності між показниками у хворих I-ї (*) групи вірогідні – $p < 0,05$.

Як бачимо, за результатами мікробіологічного обстеження вмісту товстої кишки у обстежених хворих, представленими в таблиці 2, найбільш виражені порушення порівняно з показниками контрольної групи наявні в I групі, тобто у хворих на ХП після холецистектомії. Ці зміни характеризувалися збільшенням загальної кількості *E.coli* у 87,5 %, появою слабоферментативних форм *E.coli* у 93,8 % хворих I групи. Умовно-патогенну мікрофлору визначали у 85,9% хворих I і лише у 21,9% хворих II групи – $p < 0,05$. У жодного хворого II групи не висівали гриби роду *Candida* spp., тоді як вони були наявні у 14,1% пацієнтів I групи.

Отже, найбільш виражені дисбіотичні порушення виявлені саме у групі хворих з хронічним панкреатитом. У хворих I групи діагностували переважно глибокі дисбіотичні зміни – II та III ступенів (32,8% та 53,1% відповідно), тоді як у хворих II групи визначали лише дисбіоз I та II ступенів (75,0% та 25,0% відповідно) – рисунок 1.

Дисбіотичні зміни кишечника супроводжувались зміною імунологічного гомеостазу у хво-

рих із хронічним панкреатитом після холецистектомії. При цьому, у хворих після холецистектомії без ураження підшлункової залози (II група) спостерігали лише незначні, статистично не значимі зсуви в показниках імунологічного статусу організму.

Як видно із таблиці 3, у хворих з ХП показники С3 – ключової ланки системи компленту, були нижчими за норму ($0,8 \pm 0,05$ г/л), в той час, коли у хворих II групи (без ураження ПЗ) показники знаходились в межах норми ($1,3 \pm 0,02$).

Зміни імунологічного статусу у обстежених хворих з ХП відобразились також і на спектрах імуноглобулінів. Звертає на себе увагу збільшення рівня Ig A (до $11,23 \pm 1,05$ г/л), що, напевно, пов'язано з імунологічною перебудовою організму хворих на ХП у відповідь на ферментативну інтоксикацію, а також зменшення нормального функціонування товстої кишки внаслідок виражених дисбіотичних змін. Крім цього, встановили збільшення рівня Ig G у хворих з ХП, що, напевно, виникає внаслідок виражених запальних змін у підшлунковій залозі.

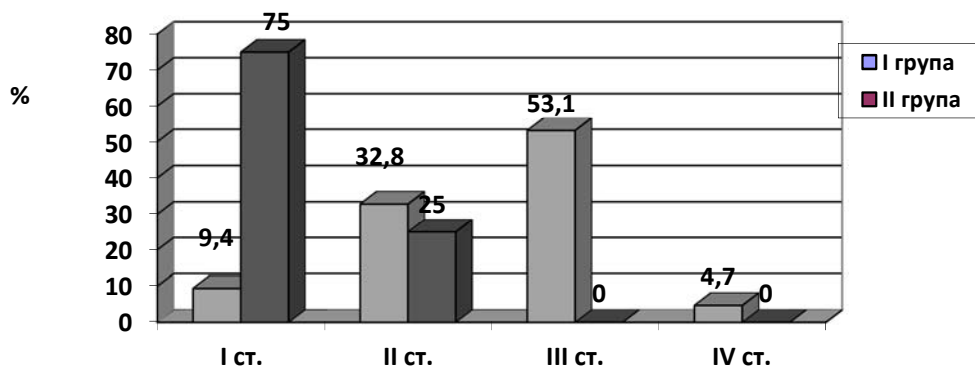


Рис. 1. Розподіл обстежених хворих за ступенями важкості дисбіозу кишечника

Таблиця 3

Зміна показників гуморальної ланки імунітету в обстежених пацієнтів

Показник	Обстежені		
	Контрольна група	I група (n=64)	II група (n=32)
Ig A, г/л	2,11 ± 0,14	11,23 ± 1,05**	3,75 ± 0,88 ^^
Ig M, г/л	2,26 ± 0,09	5,44 ± 0,56	2,41 ± 0,27
Ig G, г/л	11,82 ± 0,23	24,11 ± 1,0*	15,42 ± 0,74^
C3, г/л	1,4 ± 0,07	0,8 ± 0,05	1,3 ± 0,02
C4, г/л	0,22 ± 0,05	0,18 ± 0,02	0,20 ± 0,04

Примітка: відмінності між показниками контрольної та груп обстеження вірогідні: * - p<0,05; ** - p<0,01; відмінності між показниками у хворих I та II групи вірогідні: ^ - p<0,05; ^^ - p<0,01.

У хворих II групи (після ХЕ, але без ураження ПЗ), не спостерігали суттєвих змін у показниках імунологічного гомеостазу організму.

Отримані результати свідчать про порушення у функціонуванні імунної системи у хворих з ХП. Ці зміни можна розцінити як можливий механізм, що відіграє певну роль у патогенезі ХП у хворих після холецистектомії і підтримує хронічний запальний процес у підшлунковій

залозі. Можна вважати, що хронічний перебіг захворювання виснажує в цілому організм, а це в свою чергу, віддзеркалюється на показниках імунної системи.

Збільшення рівнів Ig A, Ig G є безперечним доказом активізації імунокомпетентної системи організму у хворих з ХП, а саме його гуморальної ланки. При цьому у хворих II групи суттєвих зрушень в імунній системі не встановили.

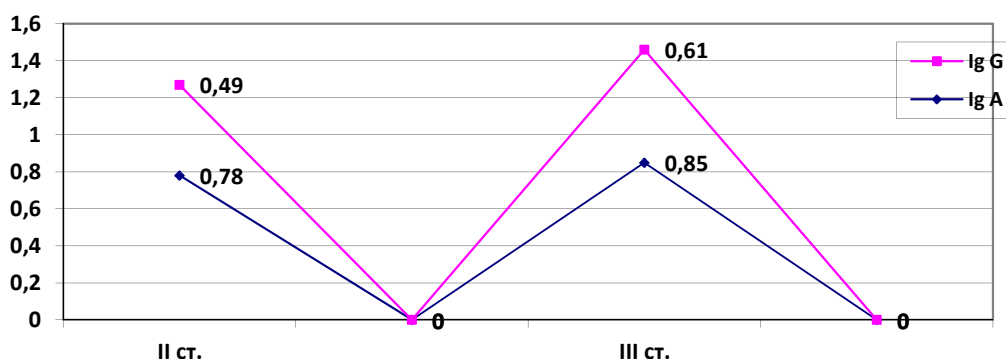


Рис. 2. Кореляція між показниками IgA та IgG у хворих із ХП та ступенем вираженості дисбіозу товстої кишки

При детальному статистичному дослідженні встановили залежність між вираженістю імунологічних зрушень в організмі у хворих з хронічним панкреатитом та ступенем важкості дисбіозу товстої кишки (переважно II-III ст.). При цьому рівень IgA корелював з II ст. (r= 0,78; p<0,05) та III ст.

дисбіозу товстої кишки (r= 0,85; p<0,01); IgG корелював з II ст. (r= 0,49; p<0,05) та III ст. дисбіозу товстої кишки (r= 0,61; p<0,05).

Отже, проведені дослідження дозволяють стверджувати про причетність імунологічного компоненту на фоні дисбіотичних порушень до форму-

вання хронічного панкреатиту у хворих після холецистектомії. Визначення цих механізмів з метою своєчасної їх корекції може лежати в основі профілактики ураження підшлункової залози у хворих після холецистектомії.

Висновки. У хворих із хронічним панкреатитом після холецистектомії визначаються виражені дис-

біотичні зміни у товстій кишці та спостерігається активація гуморальної ланки імунітету, що сприяє прогресуванню хронічного запального ураження в підшлунковій залозі.

Подальше вивчення показників імунологічного статусу у хворих із хронічним панкреатитом після холецистектомії та оптимізація шляхів їх корекції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Петухов В.А. Желчекаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения / В.А. Петухов. — М.: ВЕДИ, 2003. — 148 с.
2. Шевченко Б.Ф. Дифференциальный подход к органосохраняющим операциям в лечении желчнокаменной болезни / Б.Ф. Шевченко, А.М. Бабий // Гастроэнтерология. — 2013. — С. 95—101.
3. Яковенко Э. П. Новый взгляд на заболевания желудочно-кишечного тракта бактериальной природы / Э. П. Яковенко, С. Н. Мехтиев // Здоров'я України. — 2010. — № 12/1. — С. 62—63.
4. Ann M. O'Hara Кишечная микрофлора: анализ терапевтического потенциала / Ann M. O'Hara, Fergus Shanahan // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2008. — Том 1, № 1. — С. 6—17.
5. Behar J. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders // J. Behar, E. Corazzia, M. Guelrud. — Gastroenterology. — 2006. — № 130 (5). — P. 1498—1509.
6. Madacsy L. Characterization of functional biliary pain and dyspeptic symptoms in patients with sphincter of Oddi dysfunction: effect of papillotomy // L. Madacsy, R. Fejes, G. Kurucsai. — World J. Gastroenterol. — 2006. — № 12 (42). — P. 6850—6856.
7. Preidis G.A. Targeting the human microbiote with antibiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. Special issue: Intestinal microbes in health and disease / G. A. Preidis // Gastroenterol. — 2009. — № 136. — P. 2015—2031.
8. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin / C.J. Koning, D.M. Jonkers, E.E. Stobberingh [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103. — P. 178—189.
9. Zhang XM Changes of gastrointestinal myoelectric activity and bile acid pool size after cholecystectomy in Guinea pigs // X.M. Zhang, L. Dong, L.N. Liu. — World J. Gastroenterol. — 2005. — № 11 (24). — P. 3665—3670.

E.S.SIRCHAK¹, N.YU.KURCHAK¹, V.I.RUSIN², O.YU.KOCHMAR³, H.V.FUTKO⁴

Uzhhorod National University, Faculty of Medicine, ¹Department of Propaedeutics; ²Department of Surgical diseases; ³Hospital with Polyclinic Department of Internal Affairs of Ukraine in the Transcarpathian Region; ⁴TROD; Uzhhorod

CHANGES OF MICROBIOCENOSSES OF INTESTINUM AND IMMUNOLOGICAL STATUS AT PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AFTER CHOLECYSTECTOMY

The results of complex inspection at 96 patients after cholecystectomy are presented. Expressed dysbiotic changes and violations indices of humoral immunity (Ig A, Ig G) at patients with chronic pancreatitis after cholecystectomy are established.

Key word: cholecystectomy, chronic pancreatitis, dysbiosis, immunological system

Стаття надійшла до редакції: 25.10.2013