

І.О.Новицька, І.Й.Сидорчук, О.В.Андрусак

РОЛЬ ДИСБАКТЕРІОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ У ПАТОГЕНЕЗІ УСКЛАДНЕНОЇ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ

Кафедра госпітальної терапії та клінічної фармакології (зав. – проф. М.Ю.Коломоєць)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. При обстеженні 111 хворих на виразкову хворобу встановлено, що ускладнення перебігу захворювання перфорацією, пенетрацією або стенозом супроводжується істотнішими, ніж за неускладненої пептичної виразки, збільшенням інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та порушенням функціонування захисних протирадикальних систем, зокрема системи глутатіону, у тому числі обумовлених поглибленням явищ дисбактеріозу товстої кишки.

Ключові слова: виразкова хвороба, дисбактеріоз товстої кишки, перфорація, пенетрація, стеноз.

Вступ. Відомо, що виразкова хвороба (ВХ), часто супроводжується ураженням суміжних органів травлення, у тому числі дисбактеріозом товстої кишки [1,3,8,9]. Оскільки однією із найбільш актуальних проблем клінічної медицини є запобігання виникненню рецидивів ВХ. Важливого значення набуває розробка нових підходів до прогнозування тяжкості її перебігу, виявлення хворих з високим ризиком розвитку ускладнень та вирішення питань про необхідність хірургічного втручання, своєчасність його проведення та реабілітаційні заходи з урахуванням супровідної патології.

Мета дослідження. Дослідити видовий склад та популяційний рівень мікрофлори порожнини товстої кишки та їх вплив на інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ), функціонування протіоксидантних захисних систем крові у хворих на ускладнену виразкову хворобу.

Матеріал і методи. Дослідження проведені у 81 хворого на ускладнену ВХ шлунка та дванадцятипалої кишки – група 1 (перфорація – у 27 осіб; пенетрація – у 24 осіб; стенозування – у 30 осіб) та 30 пацієнтів з ВХ без ускладнень (група 2) За віком хворі були розподілені на дві підгрупи: зрілий – 72 (підгрупа А), похилий – 39 (підгрупа Б). Дослідження проводилися до лікування в період загострення захворювання.

Водночас обстежено 30 практично здорових осіб (група 3).

Матеріалом для дослідження наявності дисбактеріозу товстої кишки були взяті у стерильних умовах випорожнення (до проведення протибактеріальної терапії). Із нативного патологічного матеріалу в стерильних умовах готували ряд серійних десятикратних (від 10^{-2} до 10^{-11}) розведень у стерильному 0,9%-ному розчині натрію хлориду. Висіви мірних об'ємів (0,1 мл) здійснювали на селективні поживні середовища, оптимальні для кожного виду мікроорганізмів, після чого їх інкубували в термостаті для виявлення аеробних мікроорганізмів впродовж 1–2 діб. Анаеробні бактерії вирощували у стаціонарному аеростаті “CO₂ – incubator T-125” фірми “ASSAB” (Швеція).

Ідентифікацію виділених культур автохтонних облигатних і факультативних та алохтонних мікроорганізмів здійснювали за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями [9–11].

При цьому розраховували частоту виявлення і кількість колонійутворювальних одиниць (КУО) в 1 г випорожнень автохтонних і алохтонних мікроорганізмів за модифікованими методиками М.Э. Микельсаара, А.А.Ленінера [7] та Т.Mitsuoka [12].

Інтенсивність процесів ВРОЛ оцінювали за вмістом малонового альдегіду (МА) – кінцевого продукту ВРОЛ (без ініціації та з ініціацією НАДФН, аскорбатом, залізом) [2]. Досліджували також концентрацію відновленого глутатіону (ВГ) у крові [5], активність глутатіонпероксидази (ГП) [4] та глутатіон-S-трансферази (ГТ) [6].

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз одержаних результатів дослідження показав, що неускладнена ВХ супроводжується істотними змінами видового пейзажу анаеробних і аеробних автохтонних облигатних та факультативних мікроорганізмів. До автохтонних представників приєднується і знаходить еконішу значна кількість алохтонних представників: *Enterobacter*, *Citrobacter*, патогенні ешерихії (ентеропатогенні кишкові палички та гемолітичні ешерихії). Слід також зазначити значне зниження при ВХ висівання лактобактерій - у 38,1% осіб проти 90,5% в контрольній групі. Біфідобактерії елімінували у 41,3% осіб, пропіоновокислі бактерії - у 95,2% осіб, еубактерії виявлені лише у 27,0% осіб. Водночас різко збільшилося виявлення у порожнинному вмісті товстої кишки бактерій роду

Clostridium, пептококів, з'явилися пептострептококи у 28,6% хворих. Вищезазначені зміни свідчать про глибокі порушення в основному анаеробному ростку мікрофлори, які характеризуються елімінацією або різким зниженням висіву автохтонних облигатних бактерій (лакто-, біфідобактерій, пропіоновокислих бактерій, еубактерій) та появою алохтонних бактерій (пептострептококи). Серед обстежених хворих на виразкову хворобу відзначалося різке збільшення автохтонних факультативних умовно патогенних мікроорганізмів (бактерій роду *Clostridium*, пептококів). Не відмічалось змін лише у видовому складі бактероїдів.

Особливо небезпечними для організму хворих на ВХ шлунка та ДПК є зміни, встановлені в аеробному ростку мікрофлори порожнинного вмісту товстої кишки. Перш за все – це поява гемолітичних ешерихій - у 74,6% хворих, патогенних серо-варіантів ешерихій - у 71,4% хворих. Водночас у незначній частині хворих з'явилися умовно патогенні бактерії родів *Enterobacter* (4,8%), *Edwardsiella* (6,4%), *Citrobacter*, *Erwinia*, *Hafnia* (по 1,6% кожного роду), гемолітичні ентерококи (12,7%). Відзначалося значне збільшення висівання бактерій роду *Proteus* (у 95,2% проти 23,8% у контрольній групі), стафілококів (85,7% проти 28,6%) і дріжджоподібних грибів роду *Candida* (46,0% проти 4,8% у контрольній групі).

У хворих на ВХ, ускладнену перфорацією, визначалося істотне зниження популяційного рівня біфідобактерій, лактобактерій та ентерококів (у 3,5 – 21,7 раза). Зазначені зміни супроводжувалися контамінацією порожнини товстої кишки алохтонними патогенними та умовнопатогенними мікроорганізмами: у 28,6% пацієнтів – превотелами, у 14,3% - пептострептококами, у 33,3% - ентеробактеріями, у 28,6% - цитробактеріями. У 33,3% хворих на ВХ виявлено кандидамікоз товстої кишки. Контамінація патогенними ешерихіями досягала високого популяційного рівня – від $8,89 \pm 0,15$ lg КУО/г до $9,11 \pm 0,17$ lg КУО/г (у 52,4 % хворих).

У хворих на ВХ, ускладнену пенетрацією, спостерігалась елімінація біфідобактерій у 36,3% пацієнтів, лактобактерій – 59,1%, ентерококів – 65,3% хворих. На тлі змін популяційного рівня автохтонних облигатних та факультативних бактерій несприятливою є контамінація порожнини товстої кишки: патогенними ешерихіями (від $9,02 \pm 0,28$ lg КУО/г до $9,26 \pm 0,43$ lg КУО/г) та дріжджоподібними грибами роду *Candida* ($5,72 \pm 0,97$ lg КУО/г), що є свідченням виникнення кандидозу у 40,9% хворих.

У хворих на ВХ, ускладнену стенозом, спостерігалась елімінація біфідобактерій - у 52,2% хворих, лактобактерій – 42,9 %, ентерококів – 50,4%, що сприяло контамінації порожнини товстої кишки автохтонними факультативними умовнопатогенними мікроорганізмами – пептококом – у 64,2% пацієнтів, кластридіями – 22,8%, протейями – 79,0%, стафілококами – 64,2% та алохтонними мікроорганізмами – превотелами – у 78,1% випадків, пептострептококами – 19,1%, патогенними ешерихіями – 71,5%, цитробактером, ентеробактером, гемолітичними ентерококами, дріжджоподібними грибами роду *Candida* – у третини хворих.

Варто зазначити, що при ВХ, ускладненій перфорацією, пенетрацією, стенозом, дисбактеріоз II–IV ступеня спостерігався відповідно у 79,6%, 22,3%, 27,8% хворих зрілого віку та 88,8%, 25,0%, 30,0% пацієнтів похилого віку.

Дисбактеріоз товстої кишки є важливим фактором рецидивування та виникнення ускладнень ВХ [1], у тому числі внаслідок інтенсифікації при цьому процесів ВРОЛ, про що свідчить збільшення рівня МА (без ініціації, з ініціацією НАДФН₂, аскорбатом і залізом) у крові, максимально виражене за ускладненого перебігу захворювання та у хворих похилого віку (табл.) .

При вивченні стану системи глутатіону та глутатіонзалежних ферментів встановлено, що вміст ГВ в крові у пацієнтів з ускладненою ВХ був нижчим (зрілий вік – на 58,1%, похилий вік – на 52,7%, $p < 0,001$) відносно показників у практично здорових осіб (відповідно $0,93 \pm 0,01$ ммоль/л та $0,74 \pm 0,01$ ммоль/л) та у хворих на ВХ без ускладнень (зрілий вік – на 41,8%, похилий вік – на 45,3%, $p < 0,05$).

Активність ГП у хворих на ВХ зрілого віку при ускладненому перебігу захворювання була на 74,2% більшою від такої у здорових осіб ($157,65 \pm 6,71$ нмоль ГВ за 1 хв на 1 г Нв, $p < 0,05$), але незначно відрізнялася від показників у пацієнтів з ВХ без ускладнень ($246,15 \pm 18,09$ нмоль ГВ за 1 хв на 1 г Нв, $p > 0,05$). При неускладненій ВХ у крові хворих похилого віку активність даного ферменту була на 53,9% нижчою, ніж у здорових осіб. У 1-й групі зазначені зміни були істотнішими ($p < 0,05$). Виявлене нами збільшення активності ГТ у підгрупі А було вірогідним лише у випадку виникнення перфорації, пенетрації або стенозу ($209,79 \pm 7,60$ нмоль ГВ за 1 хв на 1 г Нв). У пацієнтів похилого віку цей показник у 1-й та 2-й групах вірогідно підвищувався (на 91,3% та 34,0% відповідно, $p < 0,001$) відносно даних у 3-й групі ($97,88 \pm 4,56$ нмоль ГВ за 1 хв на 1 г Нв).

**Вміст малонового альдегіду у хворих на виразкову хворобу (ВХ)
залежно від віку та наявності ускладнень (M±m)**

Вміст МА, мкмоль/л крові	Вік, група, кількість обстежених					
	Хворі на ускладнену ВХ (група 1)		Хворі на ВХ без ускладнень (група 2)		Практично здорові особи (група 3)	
	Зрілий	Похилий	Зрілий	Похилий	Зрілий	Похилий
Без ініціації	7,23±0,06	8,67±0,63	5,58±0,23 *	7,84±0,36 *	3,95±0,25 * **	6,59±0,15 * **
З ініціацією НАДФН ₂	10,16±0,07	13,56±0,72	9,30±0,27 *	11,82±0,34 *	7,02±0,28 * **	10,54±0,25 * **
З ініціацією аскорбатом	8,55±0,14	10,25±0,55	7,32±0,28 *	9,04±0,25 *	5,72±0,17 * **	8,47±0,17 * **
З ініціацією залізом	7,55±0,15	9,73±0,47	6,28±0,14 *	8,23±0,27 *	4,40±0,32 * **	7,50±0,17 * **

Примітка. * - відмінності вірогідні ($p < 0,05$) між показниками груп 1 і 2, 1 і 3;
** - відмінності вірогідні ($p < 0,05$) між показниками груп 2 і 3.

Висновок. Ускладнення перебігу ВХ перфорацією, пенетрацією або стенозом супроводжується істотнішими, ніж за неускладненого перебігу захворювання, збільшенням інтенсивності у крові процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та порушенням функціонування захисних протирадикальних систем, зокрема системи глутатіону, у тому числі обумовлених поглибленням явищ дисбактеріозу товстої кишки.

Література. 1. Андрусак О.В., Коломосць М.Ю. Патогенетична роль дисбактеріозу товстої кишки в рецидивуванні виразкової хвороби // Лікарська справа. - 1995. - № 9-10. - С. 49-51. 2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 252 с. 3. Красноголовец В.И. Дисбактериоз кишечника. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1989. - 208 с. 4. Меццишен И.Ф. Влияние этония на гликолиз в печени крыс // Укр. биохим. ж. - 1982. - Т. 54, № 4. - С. 452-454. 5. Меццишен И.Ф., Петрова И.В. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония // Укр. биохим. ж. - 1983. - Т. 55, № 5. - С. 571-573. 6. Меццишен И.Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови // Применение ферментов в медицине. - Симферополь, 1987. - С. 135. 7. Микельсаар М.Э., Сийгур У.Х., Ленцнер А.А. Оценка количественного состава микрофлоры фекалий // Лаб. дело. - 1990. - № 3. - С. 62-66. 8. Пинегин Б.В., Коришнов В.М., Мальцев В.Н. Дисбактериозы кишечника. - М.: Медицина, 1984. - 143 с. 9. Румянцев В.Г. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и принципы лечения // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 1999. - № 3. - С. 61-63. 10. Шагинян И.А. Идентификация и типирование патогенных бактерий: современные подходы // Вест. РАМН. - 2000. - № 1. - С. 22-28. 11. Mirelis B., Lopes P. Metodos de aislamiento de tecnicas de identificacion convencionales de las enterobacterias // Laboratorio. - 1986. - V. 82, № 491. - P. 245-283. 12. Mitsuoka T. A Color atlas of anaerobic bacteria. - Tokyo, 1980. - 182 p.

THE ROLE OF DYSBACTERIOSIS OF THE LARGE INTESTINE IN THE PATHOGENESIS OF COMPLICATED PEPTIC ULCER

I.O.Novytska, I.Y.Sydorchuk, O.V.Andrusiak

Abstract. While examining 111 patients with peptic ulcer it has been established that a complication of the clinical course by perforation, penetration or stenosis is accompanied by a more essential increase of the intensity of the processes of free radical lipid peroxidation and a dysfunction of protective antiradical systems, in particular, the glutathione systems, including associated intensified phenomena of large intestine dysbacteriosis, than in case of uncomplicated peptic ulcer.

Key words: peptic ulcer, dysbacteriosis of the large intestine, perforation, penetration, stenosis.

Bucovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 27.06.2002 року