

УДК 616.366–002:616.34

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ

С.В. Волков

Саратовский государственный медицинский университет

Определены клиническая симптоматика кишечной дисфункции и особенности эндоскопической картины кишечника у больных хроническим холециститом. По результатам эндоскопических и морфологических исследований у 30,6 % пациентов с хроническим бескаменным холециститом и у 92,5 % больных хроническим калькулезным холециститом выявлен хронический неязвенный колит. Хроническому холециститу сопутствует кишечный дисбиоз, тяжесть которого более значительна при хроническом калькулезном холецистите. Установлено, что снижение количественной плотности энтероцитов подвздошной кишки, продуцирующих мотилин и субстанцию P, и кишечный дисбиоз становятся факторами риска холелитиаза.

Ключевые слова: хронический холецистит, холелитиаз, кишечник, мотилин, субстанция P, кишечный дисбиоз.

CLINICAL AND PROGNOSTIC IMPORTANCE OF CHANGES IN THE INTESTINAL MUCOSA AT PATIENTS WITH CHRONIC CHOLECYSTITIS

S.V. Volkov

Abstract. The frequency of clinical symptoms of intestinal dysfunction and endoscopic picture at patients with a chronic cholecystitis were determined. It was shown that in 30,6 % patients with chronic noncalculous cholecystitis and in 92,5 % with chronic calculous cholecystitis the chronic colitis is registered. It was demonstrated that decreased number of motilin- and substance P-producing cells in the small and large intestine and bacterial overgrowth are risk factors of cholelithiasis.

Key words: chronic cholecystitis, cholelithiasis, intestine, motilin, substance P, colon bacterial overgrowth.

Хронический холецистит по распространенности, наличию осложнений является одной из актуальных проблем гастроэнтерологии, требующих дальнейшей разработки [7, 10]. Остается окончательно не решенной проблема ранней диагностики холелитиаза.

По современным воззрениям, холелитиаз реализуется посредством снижения энзиматической конверсии холестерина, изменения состава и пула желчных кислот, секреции дефектных везикул из-за недостаточного включения в них фосфолипидов, способности желчи к нуклеации, моторно-тонических нарушений желчного пузыря и желчевыводящих путей [4]. Также известно, что в литогенезе, наряду с метаболическими нарушениями в гепатоцитах, важное место занимают внепеченочные факторы, и в первую очередь, функциональные и структурные изменения кишечника. Изменения в билиарной системе, в свою очередь, усугубляют и поддерживают кишечную дисфункцию [13].

В современных концепциях патогенеза функциональных и структурных нарушений кишечника большое значение придается нарушениям в нейроэндокринной системе пищеварительного тракта [9]. По сравнению с другими от-

делами пищеварительного тракта в кишечнике отмечается максимальное содержание энтерохромаффинных клеток, продуцирующих мотилин и субстанцию P, – мощных регуляторов биологических и патологических процессов [11, 12].

Учитывая тесные функциональные связи желчного пузыря и кишечника, представляется важным исследование клинических, микробиологических и морфологических особенностей кишечника при различных клинических формах хронического холецистита.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить клинико-морфологические особенности и микробиологию кишечника при хроническом холецистите.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы материалы, полученные при обследовании 62 пациентов с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) и 40 с хроническим калькулезным холециститом (ХКХ). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Критериями исключения пациентов из исследования служило наличие воспалительных заболеваний кишечника, дивертикуляр-

(18)

ной болезни, хронических заболеваний печени, паразитарных инвазий желудочно-кишечного тракта и факт приема антибиотиков в течение последних 3 месяцев.

При постановке диагноза использовали классические клинические, биохимические и ультразвуковые методы исследования [5, 7]. Для уточнения характера дискинетических расстройств желчного пузыря с помощью ультразвука определяли его объем натощак и после желчегонного завтрака, в качестве которого применяли 20 г сорбита со 100 мл воды [2].

Для биохимических исследований использовали пузырную желчь, полученную при дуоденальном зондировании (у пациентов с ХБХ) или интраоперационно (у пациентов с ХКХ). В работе использованы методы определения содержания желчных кислот и холестерина в желчи по В.П. Мирошниченко с соавт. (1978) и общих фосфолипидов в желчи по Vaskovsky et al. (1975). Для характеристики стабильности коллоидного состояния желчи применяли литогенный индекс, который рассчитывали на основании данных о содержании в желчи фосфолипидов, желчных кислот и холестерина [3].

В работе использованы методы диагностики дисбактериоза кишечника согласно Отраслевому Стандарту "Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника" (ОСТ 91500.11.0004-2003, утвержден Приказом МЗ РФ № 231 от 09.06.2003). Бактериологическая оценка микробиоценоза толстой кишки основывалась на исследовании микрофлоры кала с выделением степеней дисбактериоза [1, 6]. Вывод о наличии истинного дисбактериоза делали на основании повторных исследований, проведенных с интервалом 2–5 дней.

Материал для гистологического и иммуногистохимического исследований забирали прицельно при колоноскопии из дистального отдела подвздошной кишки. Для гистологических исследований применяли окраску гематоксилином и эозином. При определении активности воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника использовали критерии, предложенные А.М. Ногаллером (1989). Для верификации энтерохромаффинных клеток, продуцирующих мотилин и субстанцию P, применяли иммуногистохимический метод, в качестве первичных антител использовали коммерческие антитела к мотилину (Sigma, St. Louis, USA, титр 1:250) и субстанции P (ICN, Costa Mesa, USA, титр 1:200). Морфометрический анализ выполняли с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений (Nikon). Количество клеток подсчитывали в 5 полях зрения и цифровые данные пересчитывали на 1 мм² слизистой оболочки подвздошной кишки с помощью пакета прикладных морфометрических программ "Videotest".

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ "STATISTICA" с использованием критериев достоверности Стьюдента и Манна–Уитни. Исследование одобрено этическим комитетом Саратовского медицинского университета.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов ультразвукового исследования желчного пузыря с желчегонным завтраком у 36 (58,1 %) больных ХБХ была диагностирована дискинезия желчного пузыря (ДЖП) по гипомоторному типу, а у 26 (41,9 %) – нарушение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря в виде гипермоторной дискинезии.

Результаты биохимического исследования желчи соответствуют современным представлениям о том, что холелитиаз реализуется посредством насыщения желчи холестерином при одновременном уменьшении концентраций желчных кислот и фосфолипидов, моторно-эвакуаторных нарушений желчного пузыря. При биохимическом исследовании желчи у больных ХБХ отмечено повышение литогенного индекса желчи до $0,69 \pm 0,02$ при ХБХ с ДЖП по гипермоторному типу и до $0,92 \pm 0,03$ при ХБХ с ДЖП по гипомоторному типу (в группе практически здоровых лиц – $0,56 \pm 0,02$, $p < 0,001$). Наиболее существенное возрастание литогенного индекса до $1,28 \pm 0,02$ отмечено у больных ХКХ ($p < 0,001$ по сравнению со значениями в контроле).

При целенаправленном расспросе многие пациенты с ХБХ отмечали нарушения функций кишечника: наиболее часто больных беспокоили запоры (38,7 %), реже – боли по ходу толстой кишки (30,6 %), поносы (6,5 %), болезненность при пальпации живота в проекции кишечника (8,1 %). У больных ХКХ чаще регистрировали запоры (65 %), периодические поносы с учащением стула до 5 раз (12,4 %). Обращала внимание значительная частота не только субъективно ощущаемых болей в животе (у 57,5 % пациентов), но и нередко обнаруживаемая болезненность при пальпации по ходу кишечника (у 37,5 % пациентов).

Анализ кала на дисбиоз практически здоровых лиц в 10 % случаев выявил 1-ю, в 3,3 % – 2-ю степени дисбиотических нарушений. Изменения касались снижения содержания бифидобактерий или кишечной палочки. Указанные изменения не сопровождались какими-либо кишечными проявлениями.

Дисбиоз кишечника при ХБХ определяли у 54,8 % пациентов, что достоверно чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), при этом в 32,3 % обнаружена 1-я, в 16,1 % – 2-я, и в 6,4 % случаев – 3-я степени кишечного дисбиоза. При оценке ко-

личественного состава микрофлоры кала у больных ХБХ выявлено снижение общего количества бифидобактерий, лактобактерий, пролиферация кишечной палочки и ее гемолитических штаммов. Нарушения биоценоза кишечника выявлены у 77,5 % больных ХКХ, что существенно чаще, чем в группе практически здоровых лиц и больных ХБХ ($p < 0,05$). При этом 1-я степень дисбиоза отмечена у 10 % пациентов, 2-я – у 55 %, 3-я – у 12,5 % пациентов. При количественном анализе микрофлоры толстой кишки у больных ХКХ установлено, что частота обнаружения кишечной палочки, имеющей лактозонегативные свойства, протея, энтерококков, клостридий была выше, а содержание бифидобактерий и лактобактерий – ниже по сравнению с аналогичными показателями при ХБХ. Метаболические изменения в пузырной желчи у пациентов с ХКХ коррелировали с тяжестью микробиологических нарушений в кишечнике. Нами определены корреляции между содержанием холестерина, желчных кислот, литогенным индексом пузырной желчи и наличием и тяжестью кишечного дисбиоза ($r = 0,64$; $r = -0,58$; $r = 0,71$; при $p < 0,05$). Полученные данные позволяют рассматривать нарушения кишечного микробиоценоза при ХКХ в качестве фактора риска метаболических расстройств и повышения литогенности пузырной желчи.

При эндоскопическом анализе толстой кишки у 30,6 % больных ХБХ определялась 1-я степень активности воспаления слизистой оболочки кишечника, при морфологическом исследовании у этих пациентов выявлено поверхностное воспаление слизистой оболочки. У 25,8 % пациентов с ХБХ морфологически отмечались гиперплазия бокаловидных клеток эпителия и переполнение их муцином, что соответствует характеристике синдрома раздраженного кишечника.

При ХКХ эндоскопически определялись более выраженные изменения слизистой оболочки кишечника: гиперемия, сглаженность сосудистого рисунка, ее зернистость, подслизистые кровоизлияния; у 15 % пациентов обнаруживалась диффузная атрофия слизистой, у 40 % – очаговая атрофия. У пациентов с ХКХ 1-я степень активности воспаления обнаружена у 60 %, 2-я – у 32,5 % пациентов соответственно. Гистологическая картина слизистой оболочки кишечника при хроническом холецистите характеризовалась лимфоцитарной инфильтрацией, уплощением, дистрофией покровного эпителия, атрофией ворсин. Крипты были расширены, извиты, увеличилось количество бокаловидных клеток.

Таким образом, у 30,6 % пациентов с ХБХ и у большинства больных ХКХ выявлены признаки неязвенного колита, который, по данным эндоскопии с биопсией, часто носил характер хронического. Явления очаговой и диффузной атро-

фии слизистой толстой кишки свидетельствовали не столько об остроте, сколько о длительности патологического процесса в толстой кишке. Наличие и степень выраженности воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника коррелировали со степенью дисбиоза: чем значительней дисбиоз, тем существенней активность воспаления ($r = 0,67$, при $p < 0,05$)

Клинические проявления кишечной дисфункции, эндоскопические и морфологические признаки поражения кишечника, биоценоз толстой кишки при холецистите во многом определялись количественными характеристиками и структурными особенностями эндокринных клеток слизистой оболочки подвздошной кишки. В ходе иммуногистохимических и морфометрических исследований установлено, что для пациентов с ХБХ с ДЖП по гипермоторному типу характерно повышение количественной плотности энтероцитов подвздошной кишки, иммунопозитивных к мотилину и субстанции Р. В тоже время для пациентов с ХБХ и ДЖП по гипомоторному типу и больных ХКХ типичны сходные изменения: уменьшение морфометрических показателей энтероцитов подвздошной кишки, иммунопозитивных к мотилину и субстанции Р, более существенное при ХКХ (см. табл.). При ХБХ и ХКХ выявлена корреляция количественной плотности энтероцитов, иммунопозитивных к мотилину, с содержанием холестерина ($r = -0,64$) и желчных кислот ($r = 0,56$) в пузырной желчи. Между наличием атрофии в слизистой оболочке кишечника на фоне хронического холецистита и количеством энтероцитов, продуцирующих субстанцию Р, отмечена обратная корреляционная связь ($r = -0,62$).

Таблица

Количественная характеристика энтероцитов, иммунопозитивных к мотилину и субстанции Р, у больных хроническим холециститом

Группа обследованных	Иммунопозитивные энтероциты	
	к мотилину	к субстанции Р
Практически здоровые лица ($n = 14$)	10,2±1,1	8,7±0,7
Больные ХБХ с ДЖП по гипермоторному типу ($n = 26$)	16,4±1,3*	13,4±0,8*
Больные ХБХ с ДЖП по гипомоторному типу ($n = 36$)	7,1±0,5**	6,4±0,4**
Больные ХКХ ($n = 40$)	3,5±0,4***#	2,8±0,4***#

Примечание. Результаты приведены на 1 мм² слизистой оболочки подвздошной кишки; * – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически

(18)

здоровых лиц ($p < 0,05$); ** – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе больных ХБХ с ДЖП по гипермоторному типу ($p < 0,05$); # – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе больных ХБХ с ДЖП по гипомоторному типу ($p < 0,05$).

Проведенные нами исследования позволяют дополнить представления о механизмах развития хронического холецистита. К универсальным факторам риска литогенеза традиционно относят нарушения состава и физико-химических свойств желчи, гипомоторику желчного пузыря и воспалительные изменения в нем, способствующие нуклеации. Развитие ХКХ сопровождается гипоплазией энтероцитов, иммунопозитивных к мотилину и субстанции Р, что ведет к нарушению моторной деятельности желчного пузыря, кишечника, воспалительным и атрофическим изменениям в слизистой оболочке кишечника и нарастанию литогенности желчи. Развитие хронического холецистита ассоциировано с кишечным дисбиозом, который, в свою очередь, тесно связан с метаболическими изменениями желчи в сторону повышения ее литогенности. Можно предположить, что нарушения компонентов диффузной нейроэндокринной системы инициируются кишечным дисбиозом. В то же время эти связи могут быть двусторонними.

Полученные результаты позволяют отнести пониженную количественную плотность энтероцитов подвздошной кишки, иммунопозитивных к мотилину и субстанции Р, и нарушение кишечного биоценоза к дополнительным механизмам литогенеза. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости коррекции биоценоза кишечника в комплексном лечении больных хроническим холециститом как одного из методов профилактики холелитиаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Хроническому холециститу сопутствуют функциональные и структурные изменения слизистой оболочки кишечника: при хроническом бескаменном холецистите морфологическая картина чаще соответствует синдрому раздраженного кишечника, при хроническом калькулезном холецистите диагностируется хроническое воспаление и атрофия слизистой оболочки кишечника.

2. Хронический бескаменный холецистит

с дискинезией желчного пузыря по гипермоторному типу характеризуется гиперплазией клеток подвздошной кишки, продуцирующих мотилин и субстанцию Р. Для хронического бескаменного холецистита с дискинезией желчного пузыря по гипомоторному типу и хронического калькулезного холецистита типичны сходные изменения: гипоплазия клеток, продуцирующих мотилин и субстанцию Р. Между литогенностью пузырной желчи и количественной плотностью энтероцитов, продуцирующих мотилин, существует обратная связь.

3. Для хронического холецистита характерен дисбиоз толстой кишки, выраженность которого ассоциирована с клинической формой и характером течения заболевания: максимальные нарушения биоценоза наблюдаются у больных хроническим калькулезным холециститом. Нарушение кишечного биоценоза у больных хроническим холециститом замыкает один из патогенетических кругов холелитиаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. – М.: КМК "Scientific Press", 2003. – 224 с.
2. Галкин В.А. // Тер. архив. – 2001. – № 8. – С. 37–38.
3. Ганиткевич Я.В. // Лаб. дело. – 1990. – № 2. – С. 4–8.
4. Иванченкова Р.А., Свиридов А.В. // Клин. медицина. – 1999. – № 5. – С. 8–12.
5. Ильченко А.А. // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 456–459.
6. Конев Ю.В. // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 432–437.
7. Мараховский Ю.Х. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2003. – № 1. – С. 81–91.
8. Ногаллер А.М. Хронические колиты и дискинезии толстой кишки. – Ташкент, 1989. – 211 с.
9. Осадчук М.А., Киричук В.Ф., Кветной И.М. Диффузная нейроэндокринная система. – Саратов: Изд-во СГМУ, 1996. – 110 с.
10. Beckingham I.J. // BMJ. – 2001. – № 322. – P. 91–94.
11. Holzer P., Holzer-Petsche U. // Curr. Opin. Pharmacol. – 2001. – Vol. 1, № 6. – P. 583–590.
12. Stolk M.F., Van Erpecum K.J., Peerets T.L., et al. // Dig. Dis. Sci. – 2001. – Vol. 46, № 6. – P. 1328–1334.
13. Van Erpecum K.J., van Berge Henegouwen G.P. // Dig. Liver. Dis. – 2003. – Vol. 35, Suppl. 3. – P. 8–11.