

**Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич\*, М.В. Ляпина**

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, Ижевск, Россия

## О ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ ИНТЕСТИНАЛЬНОГО ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА ПРИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

**Ya.M. Vakhrushev, A.P. Lukashevich\*, M.V. Lyapina**

Izhevsk State Medical Academy, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Izhevsk, Russia

## ABOUT POSSIBLE MECHANISMS OF INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH IN CHOLELITHIASIS

### Резюме

**Цель работы.** Изучить частоту и возможные причины развития синдрома избыточного бактериального роста у больных желчнокаменной болезнью. **Материалы и методы.** В обследовании 76 больных желчнокаменной болезнью использованы, помимо общеклинических данных, результаты эндоскопических и рентгенологических исследований. Синдром избыточного бактериального роста определяли с помощью водородного дыхательного теста с лактулозой на аппарате ЛактофаН2 фирмы АМА (Санкт-Петербург). Толстокишечную микрофлору оценивали путем посева кала на различные селективные среды. **Результаты.** У 86,8% больных желчнокаменной болезнью выявлен синдром избыточного бактериального роста, сопровождающийся многочисленными клиническими проявлениями, такими как метеоризм, диарея, боли и дискомфорт в правой подвздошной области, общая слабость и быстрая утомляемость, похудание. В большинстве случаев (у 73,6% больных) синдром избыточного бактериального роста возникал на фоне недостаточности илеоцекального запирающего аппарата (у 75% больных I стадией желчнокаменной болезни и у 82,1% II и III стадиями желчнокаменной болезни). У 94,7% больных был выявлен толстокишечный дисбиоз, который способствует цекоилеальному рефлюксу, тем самым вызывая развитие синдрома избыточного бактериального роста. При этом дефицитный дисбиоз (снижение бифидо- и лактобактерий, кишечных палочек) был более выражен у больных II и III стадиями желчнокаменной болезни, а патогенный (наличие условно-патогенных микроорганизмов) — у больных I стадией желчнокаменной болезни. В 55,3% случаев синдром избыточного бактериального роста был обусловлен одновременно илеоцекальной недостаточностью и нарушением толстокишечной микрофлоры. У 26,4% больных синдром избыточного бактериального роста был при сохраненной функции илеоцекального клапана. **Заключение.** Развитие синдрома избыточного бактериального роста в большинстве случаев связано с недостаточностью илеоцекального запирающего аппарата и толстокишечным дисбиозом.

**Ключевые слова:** тонкая кишка, синдром избыточного бактериального роста, толстая кишка, дисбиоз, желчнокаменная болезнь

**Для цитирования:** Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Ляпина М.В. О ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ ИНТЕСТИНАЛЬНОГО ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА ПРИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(3): 212-216. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-212-216

### Abstract

**The aim.** To study the frequency and possible causes of the bacterial overgrowth syndrome in patients with cholelithiasis. **Materials and methods.** The study involved 76 patients with cholelithiasis. Used the results of endoscopic and radiologic studies in addition to general clinical data. The bacterial overgrowth syndrome determined using the hydrogen breath test with lactulose on LaktofaН2 coater AMA (St. Petersburg). Colonic microflora was assessed by seeding feces on different selective media. **Results.** In 86,8% of patients with cholelithiasis identified the bacterial overgrowth syndrome, accompanied by numerous clinical manifestations, such as bloating, diarrhea, pain and discomfort in the right iliac region, general weakness and fatigue, loss of weight. In most cases (73,6% patients) the bacterial overgrowth syndrome arose against the background of failure ileocecal closing apparatus (75% of patients with prestone stage of cholelithiasis and 82,1% of patients with stone stages of cholelithiasis). In 94,7% of patients had colonic dysbiosis, which promotes cecoileal reflux, thus causing the development of the bacterial overgrowth syndrome. Scarce dysbiosis (decrease of Bifidobacteria, Lactic acid bacteria, Escherichia coli) was more pronounced in patients with stage II and III of cholelithiasis, pathogenic dysbiosis

\*Контакты/Contacts. E-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru

(the presence of opportunistic pathogens) — in patients with stage I of cholelithiasis. In 55,3% of cases the bacterial overgrowth syndrome was due to both ileocecal failure and impaired colonic microflora. In 26,4% of patients the bacterial overgrowth was stored function of the ileocecal valve. **Conclusion.** In most cases development of the bacterial overgrowth syndrome is due to the insufficiency of the ileocecal obturator apparatus and colonic dysbiosis.

**Key words:** *the small intestine, bacterial overgrowth syndrome, the colon, dysbiosis, cholelithiasis*

**For citation:** Vakhrushev Ya.M., Lukashevich A.P., Lyapina M.V. ABOUT POSSIBLE MECHANISMS OF INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH IN CHOLELITHIASIS. Archive of internal medicine. 2017; 7(3): 212-216. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-212-216

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-212-216

ЖК — желчные кислоты, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, СИБР — синдром избыточного бактериального роста, ТК — тонкая кишка

Важное значение в патогенезе многих гастроэнтерологических заболеваний придается синдрому избыточного бактериального роста (СИБР) [1, 4, 6, 9]. Тем не менее, при отдельных заболеваниях частота и причины СИБР остаются изученными недостаточно. Это связано с ограниченностью объективных возможностей в выявлении СИБР [5, 12].

**Целью** нашей работы явилось изучение частоты и возможных причин развития СИБР у больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ).

## Материалы и методы

Критериями включения в исследование были верифицированный диагноз ЖКБ и возраст больных более 18 лет. Диагноз был установлен с помощью клинических данных и ультразвукового исследования желчного пузыря. Критериями исключения из исследования были: возраст менее 18 лет, беременность, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, хронические заболевания в стадии декомпенсации, антибактериальная терапия, рентгенологическое исследование кишечника и колоноскопия в последние 4 недели, применение слабительных препаратов в последние 3 дня.

Выявление СИБР проводили с помощью водородного дыхательного теста, выполненного на аппарате ЛактофаН2 фирмы АМА (Санкт-Петербург). Сначала измеряли базальный уровень водорода в выдыхаемом воздухе натощак. Затем концентрация водорода определялась каждые 20 минут в течение 2 часов после перорального приема 20 г лактулозы, растворенной в 200 мл воды. СИБР устанавливали при увеличении концентрации водорода более, чем на 10 ppm по сравнению с исходным уровнем в течение 1-го часа исследования [14].

У пациентов также изучали состояние микрофлоры толстой кишки путем посева кала на различные селективные среды. Исследование проводили в бактериологической лаборатории в анаэробных условиях. Количество микроорганизмов в 1 г исследуемого материала подсчитывали по формуле:  $K = E / k \times v \times n$  ( $K$  — количество бактерий;  $E$  — сумма колоний данного

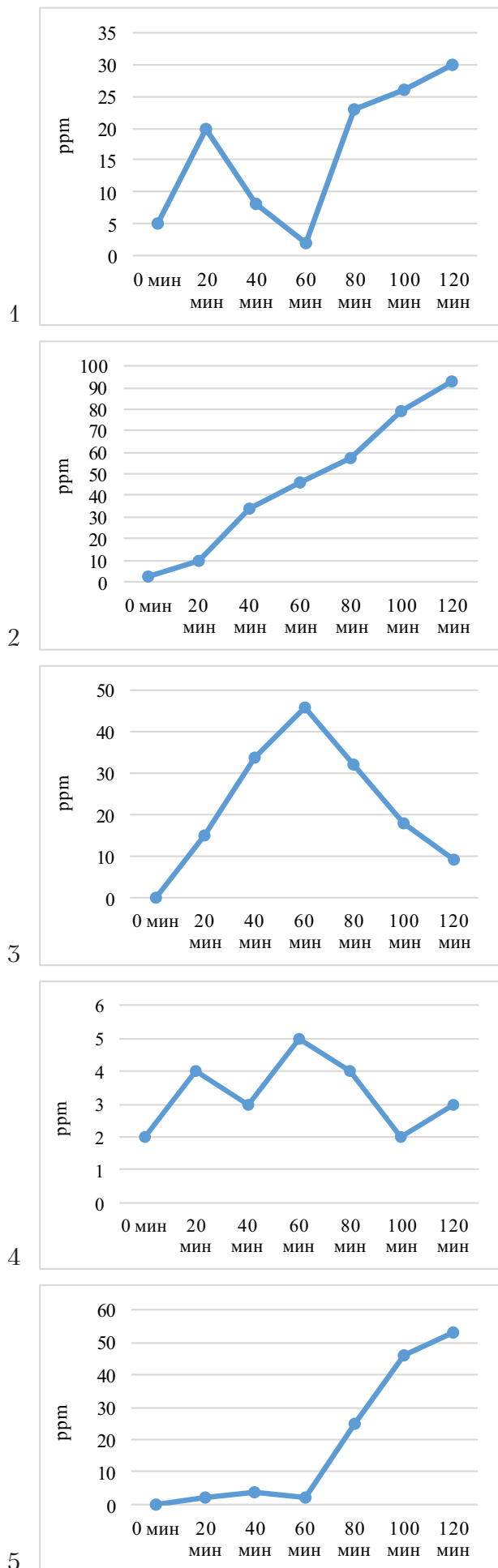
вида во всех используемых разведениях;  $k$  — количество чашек данного разведения;  $v$  — объем суспензии, нанесенной на чашку;  $n$  — степень разведения). Бактериальный состав оценивали через 48, 72, 96 часов [2].

Данное исследование прошло этическую экспертизу. Обследование больных осуществлялось при обязательном подписании ими информированного добровольного согласия согласно приказа № 390н Минздрава России от 23 апреля 2012 г.

Статистическая обработка включала расчет средних величин ( $M$ ), стандартного отклонения ( $\sigma$ ), ошибки средней ( $\pm m$ ). При сравнении величин в группах использовали коэффициент Стьюдента. Также определяли вероятность ошибки ( $p$ ). Межгрупповые различия считали статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

В исследование было включено 76 пациентов с установленным диагнозом ЖКБ. Все больные были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 48 (63,2%) пациентов с I (предкаменной) стадией ЖКБ, средний возраст —  $41,2 \pm 1,7$  лет. 2-ю группу — 28 (36,8%) пациентов со II и III стадиями ЖКБ (камни в желчном пузыре, хронический калькулезный холецистит), средний возраст —  $53,6 \pm 1,3$  лет. При обследовании больных наиболее частыми клиническими симптомами СИБР были метеоризм у 38 (79,2%) больных I стадией ЖКБ и у 20 (71,4%) больных II и III стадиями ЖКБ, диарея — у 34 (70,8%) и 19 (67,9%), боли или дискомфорт в правой подвздошной области — у 29 (60,4%) и 17 (60,7%), общая слабость и быстрая утомляемость — у 40 (83,3%) и 22 (78,6%), похудание — у 23 (47,9%) и 12 (42,9%) больных соответственно. При объективном исследовании выявлен метеоризм — у 35 (72,9%) больных I стадией ЖКБ и у 13 (46,4%) больных II и III стадиями ЖКБ, болезненность в точке Поргеса — у 41 (85,4%) и 23 (82,1%), положительный симптом Образцова — у 36 (75%) и 19 (67,9%) больных соответственно. При копрологическом исследовании у больных I стадией



ЖКБ выявлена стеаторея в 83,3% случаев, креаторея — в 62,4%, амилорея — в 51,7%. У больных II и III стадиями ЖКБ аналогичные изменения в анализах кала выявлены в 87,5%, 73% и 64,8% случаев соответственно.

Из инструментальных методов обследования всем больным проводилась колоноскопия и ряду больных (76,3%) — ирригоскопия. При эндоскопическом исследовании кишечника выявлена зияющая щель илеоцекального клапана у 10 (20,8%) больных I стадией ЖКБ и у 7 (25%) больных II и III стадиями ЖКБ. При ирригоскопии — бариевая взвесь по мере заполнения кишечника легко проникает и в дистальные отделы подвздошной кишки у 21 (43,75%) больных I стадией ЖКБ и у 14 (49% больных II и III стадиями ЖКБ. Эти данные свидетельствуют о нарушении функции баугиниевой заслонки у обследованных нами больных.

У 86,8% больных, связанных с разными причинами, был выявлен СИБР. Прирост концентрации водорода в выдыхаемом воздухе в течение 1-го часа исследования у больных I стадией ЖКБ составил в среднем  $28,25 \pm 7,79$  ppm ( $p < 0,05$ ), у больных II и III стадиями ЖКБ —  $23,41 \pm 7,18$  ppm ( $p < 0,05$ ), по сравнению с исходным уровнем. При этом у 26,4% больных СИБР был при сохраненной функции илеоцекального клапана — наблюдалось 2 пика концентрации водорода, тонкокишечный и толстокишечный (рис. 1). В большинстве случаев (у 73,6% больных) СИБР был обусловлен недостаточностью илеоцекального запирательного аппарата и характеризовался прогрессирующим ростом концентрации водорода в выдыхаемом воздухе, начавшимся ранее 60-й минуты

**Рисунок 1-5.** Типы водородных кривых у больных ЖКБ:

- 1 – СИБР при сохраненной функции илеоцекального клапана;
- 2 – СИБР при нарушенной функции илеоцекального клапана;
- 3 – СИБР в сочетании с нарушением толстокишечной микрофлоры;
- 4 – изолированный дисбиоз толстой кишки;
- 5 – нормальная кривая

**Figure 1-5.** Types of hydrogen schedule in patients with cholelithiasis:

- 1 – the bacterial overgrowth syndrome with preserved function of the ileocecal valve;
- 2 – the bacterial overgrowth syndrome with impaired function of the ileocecal valve;
- 3 – the bacterial overgrowth syndrome in combination with colon dysbiosis;
- 4 – colon dysbiosis;
- 5 – normal schedule

исследования, без последующего снижения (рис. 2). Наши данные согласуются с результатами исследований Мартынова В.А. и соавт. (2015), которые выявили важнейшую роль баугиниевой заслонки в формировании СИБР. Недостаточность илеоцекального клапана вызывает восходящее, а вследствие и тотальное инфицирование отделов пищеварительной системы [7]. В 55,3% случаев СИБР был в сочетании с нарушением толстокишечной микрофлоры — выявлен ранний подъем концентрации водорода с последующим снижением к 60-90 минутам исследования (рис. 3). На рис. 4 приведена плоская водородная кривая при отсутствии тонкокишечных и толстокишечных водородных пиков, отображающая дисбиоз толстой кишки (у 10,5% больных). У 13,2% больных водородная кривая была нормальной — увеличение концентрации водорода происходит с 60-й минуты исследования вследствие попадания лактулозы в толстую кишку (рис. 5).

При исследовании микрофлоры толстой кишки, в целом, у 72 больных (94,7%) был выявлен дисбиоз. При этом дефицитный дисбиоз, связанный с уменьшением лактобактерий, был установлен у 25 (52,1%) больных I стадией ЖКБ и у 20 (71,4%) больных II и III стадиями ЖКБ, бифидобактерий — у 22 (45,8%) и у 21 (75%), полноценных кишечных палочек — у 15 (31,3%) и у 7 (25%) больных соответственно. Патогенный дисбиоз, связанный с увеличением лактозонегативных кишечных палочек был зарегистрирован у 17 (35,4%) больных I стадией ЖКБ и у 10 (35,7%) больных II и III стадиями ЖКБ, гемолитических кишечных палочек — у 15 (31,3%) и 5 (17,9%) больных соответственно. У многих больных при обеих стадиях ЖКБ в кале высевался золотистый стафилококк и другие виды стафилококков, дрожжевые грибки и различные условно-патогенные энтеробактерии.

Известно, что уменьшение количества лактобацилл и бифидобактерий приводит к замедлению утилизации биологически активных соединений и усилению бродильных и гнилостных процессов, что способствует увеличению газообразования в кишечнике. Повышение давления в толстой кишке, как известно, способствует функциональной недостаточности илеоцекального клапана, что приводит к цекоилеальному рефлюксу [1]. В свою очередь, цекоилеальный рефлюкс способствует росту внутрипросветного давления в тонкой кишке (ТК), что приводит к застойным явлениям в выше расположенных отделах пищеварительного тракта — 12-перстной кишке, панкреатобилиарной системе и желудке [7]. При СИБР на фоне недостаточности илеоцекального клапана происходит дислокация толстокишечной микрофлоры в ТК, при этом некоторые виды микроорганизмов (кишечные палочки, бактероиды и клостридии) могут приобретать свойства условно-патогенной флоры [1].

У 55,3% больных ЖКБ выявлено сочетание СИБР с дисбиозом толстой кишки. В этих случаях, вероятно, даже при изначально сохраненной функции илеоцекального запирающего аппарата, будет иметь место цекоилеальный рефлюкс, что может постоянно усугублять имеющиеся нарушения в ТК. Контаминация фекальной микрофлорой ТК приводит к местным и общим патологическим процессам, таким как снижение барьерной функции и повреждение слизистой оболочки ТК, воспалительные изменения, снижение активности пищеварительных ферментов, нарушение секреции, бактериальный гидролиз белков с образованием аммиака и кетонных тел, окисление жирных кислот, образование короткоцепочечных жирных кислот. Все это способствует системным нарушениям в результате недостаточного усвоения питательных веществ и проявляется диареей, стеатореей, похуданием, недостаточностью жирорастворимых витаминов, что и было выявлено у обследованных нами больных ЖКБ. Длительное течение и отсутствие лечения СИБР может приводить к развитию эндогенной интоксикации [8, 10, 11, 15].

Логично предположить, что в большей степени при цекоилеальном рефлюксе страдает дистальный отдел ТК. Вследствие СИБР в дистальном отделе подвздошной кишки и толстокишечного дисбиоза происходят существенные изменения в энтерогепатической циркуляции желчных кислот (ЖК), что служит важным звеном в патогенезе ЖКБ. При СИБР происходит нарушение нормального всасывания ЖК, характерна при этом преждевременная деконъюгация и всасывание ЖК, что приводит к уменьшению их содержания в желчи [3]. В свою очередь, уменьшение ЖК в желчи снижает ее антибактериальные свойства, что приводит к активизации условно-патогенной микрофлоры и развитию СИБР [6]. СИБР также может служить первоначальным звеном в механизме бактериальной транслокации [13]. Имеются микроорганизмы, которые более предрасположены к транслокации ввиду их лучшей способности к адгезии к кишечному эпителию (кишечная палочка, клебсиеллы, энтерококки). Эта бактериальная флора способна проникать даже через гистологически нормальную слизистую оболочку кишечной стенки, попадая затем в гепатобилиарную систему и повышая литогенность желчи.

## Заключение

У 86,8% больных ЖКБ выявляется СИБР, сопровождающийся многочисленными субъективными и объективными клиническими проявлениями. В большинстве случаев (у 73,6% больных) СИБР возникал на фоне недостаточности илеоцекального запирающего аппарата (у 75% больных при I стадии ЖКБ и у 82,1% при II и III стадиях ЖКБ).

Выявленный у 94,7% больных ЖКБ толстокишечный дисбиоз способствует цекоилеальному рефлюксу, усугубляет развитие СИБР. При этом дефицитный дисбиоз был более выражен у больных II и III стадиями ЖКБ, а патогенный — у больных I стадией ЖКБ. Суммируя факты, известные нам из литературы, и результаты собственных исследований, можно констатировать, что, с одной стороны, развитию СИБР способствует ЖКБ вследствие снижения антибактериальных свойств желчи, а с другой — СИБР усугубляет течение ЖКБ, вызывая нарушение энтерогепатической циркуляции ЖК. Можно полагать, что в свете полученных данных получают новое объяснение механизмы холелитиаза, и будут разработаны эффективные способы его профилактики.

### Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

### Список литературы / References:

- Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания. Поликлиника. 2009; 2: 38-40.  
Ardatskaya M.D. The bacterial overgrowth syndrome and disturbances of the processes of digestion and absorption. Polyclinica. 2009; 2: 8-40 [in Russian].
- Вахрушева Н.В., Вахрушев Я.М. Сравнительная оценка терапевтической эффективности лактазы при первичной и вторичной гиполактазии тонкого кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006; 5: 59-62.  
Vakhrusheva N.V., Vakhrushev Ya.M. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of lactase in the primary and secondary hypolactasia in the small intestine. Experimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2006; 5: 59-62 [in Russian].
- Кошурникова А.С. Роль микробиоты верхних отделов пищеварительного тракта в генезе гормонально-метаболических расстройств. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 125(1): 91-93.  
Koshurnikova A.S. The role of the microbiota of the upper digestive tract in the genesis of hormone-metabolic disorders. Experimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2016; 125 (1): 91-93 [in Russian].
- Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000. 632 с.  
Loginov A.S., Parfyonov A.I. Bowel diseases: a guide for physicians. M.: Medicine, 2000. 632 p. [in Russian].
- Логинов А.С., Парфенов А.И., Чижилова М.Д. Болезни илеоцекального угла, методы диагностики. Российский гастроэнтерологический журнал. 2000; 1: 56-63.  
Loginov A.S., Parfyonov A.I., Chizhikova M.D. Diseases of the ileocecal angle, diagnostic methods. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii. 2000; 1: 56-63 [in Russian].
- Маевская Е.А., Черемухин С.В., Кривобородова Н.А. и др. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: от последних научных данных к рутинной практике. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 5: 29-40.  
Maevskaya E.A., Cheremushkin S.V., Krivoborodova N.A. et al. The bacterial overgrowth syndrome in the small intestine: from the latest scientific data to routine practice. Clinicheskie perspektivy gastroenterologii, hepatologii. 2013; 5: 29-40 [in Russian].
- Мартынов В.Л., Хайрдинов А.Х., Казарина Н.В. Недостаточность баугиниевой заслонки, как причина синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки. Медицинский альманах. 2015; 1(36): 46-50.  
Martynov V.L., Khairdinov A.H., Kazarina N.V. Lack of the ileocecal valve, as the cause of the bacterial overgrowth syndrome in the small intestine. Medicinskiy almanakh. 2015; 1 (36): 46-50 [in Russian].
- Мечетина Т.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке после холецистэктомии: диссертация ... канд. мед. наук. Москва, 2011. 107 с.  
Mechetina T.A. The bacterial overgrowth syndrome in the small intestine after cholecystectomy: dissertation of the candidate of medical sciences. Moscow, 2011. 107 p. [in Russian].
- Немцов Л.М. Синдром избыточного бактериального роста: актуальные вопросы диагностики и менеджмента. Вестник ВГМУ. 2015; 14(2): 5-15.  
Nemcov L.M. The bacterial overgrowth syndrome: pressing questions of diagnosis and management. Vestnik VGMU. 2015; 14(2): 5-15 [in Russian].
- Парфенов А.И. Энтерология: Руководство для врачей. 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. 880 с.  
Parfyonov A.I. Enterology: a guide for physicians. 2nd edition, revised and enlarged. M.: ООО "Medical News Agency", 2009. 880 p. [in Russian].
- Плотникова Е.Ю., Краснова М.В., Баранова Е.Н. и др. Непрошенные гости: избыточный бактериальный рост в тонкой кишке. Что делать? Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2013; 1: 36-41.  
Plotnikova E.Yu., Krasnova M.V., Baranova E.N. et al. Uninvited guests: the small bacterial overgrowth syndrome in the small intestine. What to do? Consilium Medicum. Gastroenterologiya. 2013; 1: 36-41.
- Сайфутдинов И.М. Эндоскопическая диагностика и лечение функциональной патологии илеоцекальной области. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2006. 23 с.  
Saifutdinov I.M. Endoscopic diagnosis and treatment of functional pathology of the ileocecal region. Synopsis of the dissertation of the candidate of medical sciences. Kazan, 2006. 23 p. [in Russian].
- Щербинина М.Б., Гладун В.Н., Фещенко С.И. и др. Взаимосвязь морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и микробной контаминации кишечника при холелитиазе. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 11-15.  
Sherbinina M.B., Gladun V.N., Feshenko S.I. et al. The relationship between the morphological changes in the mucosa of the duodenum and intestinal microbial contamination in cholelithiasis. Experimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2011; 4: 11-15 [in Russian].
- Ledochowski M., Ledochowski E., Eisenmann A. Hydrogen Breath tests. Innsbruck: Akademie, 2008. 59 p.
- Zaidel O., Lin H.C. Uninvited Guests: The Impact of Small Intestinal Bacterial Overgrowth on Nutritional Status. Practical Gastroenterology. 2003: 27-34.

A

Статья получена/Article received 27.01.2017 г.  
Принята к публикации/ Adopted for publication  
02.03.2017 г.