

МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ДИСБІОЗУ КИШЕЧНИКА ПРИ ХРОНІЧНОМУ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

©В. І. Русин, Є. С. Сірчак, С. М. Опаленик

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

РЕЗЮМЕ. У статті представлено комплексне обстеження та лікування 44 хворих на хронічний некалькульозний холецистит при цукровому діабеті II типу. У всіх хворих було виявлено больовий синдром з локалізацією в правому підребер'ї, іноді – в епігастрії, ниючого характеру, з іррадіацією в попереk, праве плече та лопатку, який посилювався після вживання жирної та смаженої їжі, а також диспептичний синдром у вигляді нудоти, відрижки повітрям, постійного гіркого присмаку у роті, метеоризму, чергування проносів та запорів. Залежно від призначеного лікування хворих поділили на дві клінічні групи. У I групу ввійшли 20 хворих, які в якості антибактеріальної терапії отримували напівсинтетичний пеніцилін – ампіцилін. Хворі II групи (24 хворих) отримували антимикробний препарат з групи фторхінолонів – левофлоксацин. Усі хворі на ХНХ отримували пребіотик лактулозу. Застосування левофлоксацину в поєднанні з лактулозою (Біофлоракс) є ефективнішим для корекції кишкового дисбіозу хворих на ХНХ, ніж використання ампіциліну з відповідним пребіотиком.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний некалькульозний холецистит, цукровий діабет II типу, дисбіоз кишечника, діагностика, лікування.

Вступ. Проблема хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ) на сьогодні залишається вельми актуальною не тільки в Україні, але й у інших країнах СНД, а також в економічно розвинутих державах. Значна цікавість до цього питання диктується хронічним перебігом хвороби, відсутністю тенденції до зниження захворюваності, поширенням ХНХ у різних регіонах країн та значними соціально-економічними збитками, яких зазнає держава та загалом суспільство внаслідок непрацездатності хворих [3].

Згідно з останніми сучасними дослідженнями, на ХНХ страждають близько 25 % дорослого населення світу, причому поширеність даної патології має тенденцію до подальшого зростання [2].

Етіологічні фактори, які призводять до розвитку хронічного холециститу, можна поділити на дві великі групи. До першої групи факторів відносять наявність інфекції (кишкова паличка, кокова флора, інші мікроби), що проникає в ЖМ з кишечника, а також гематогенним і лімфогенним шляхами з будь-якого вогнища хронічного запалення (пародонтоз, хронічний тонзиліт, апендицит, правобічний аднексит, захворювання гепатохоледоходуоденопанкреатичної зони, дисбіоз кишечника). Друга основна група етіологічних факторів – це функціональні порушення нервово-м'язового апарату жовчного міхура (ЖМ) і жовчовивідних шляхів з явищами гіпотонії і атонії, нервово-психічне перенапруження, гіподинамія, нерегулярний прийом їжі та незбалансоване харчування, панкреатобілярний рефлюкс, спадкові фактори, паразитарні та ендокринні захворювання. Холестаз спостерігають більш ніж у половини осіб з цукровим діабетом (ЦД), особливо при наявності ожиріння, він супроводжується розвит-

ком жовчнокам'яної хвороби, дискінезії жовчовивідних шляхів (ДЖВШ), хронічного холециститу [1, 4].

Стає очевидним, що у хворих на ХНХ при ЦД може мати місце також порушення кількісного і якісного складу мікрофлори товстої кишки, що слід враховувати при проведенні комплексного лікування даного контингенту пацієнтів.

Мета роботи – вивчити зміни кількісного і якісного складу мікрофлори товстої кишки та оцінити їх динаміку на фоні комплексної терапії із використанням антибактеріальних препаратів при ХНХ у стадії загострення у хворих на ЦД II типу.

Матеріал та методи дослідження. Під нашим спостереженням перебували 44 хворих, які отримували стаціонарне лікування в гастроентерологічному та хірургічному відділеннях № 1 ЗОКЛ ім. А. Новака, м. Ужгород.

Усі дослідження були проведені за згодою пацієнтів, методика їхнього проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р.

Хворі були віком від 25 до 63 років, середній вік складав $(44,5 \pm 4,7)$ років; чоловіків було 8 (18,2 %), жінок – 36 (81,2 %). У контрольну групу увійшли 20 практично здорових осіб віком від 20 до 63 років, середній вік складав $(40,1 \pm 4,6)$ років. Чоловіків було 11 (55,0 %), жінок – 9 (45,0 %).

Усім хворим до і після лікування були виконані загальноклінічні дослідження. Діагноз ЦП II типу встановлено згідно з рекомендаціями International Diabetes Federation (IDF, 2005 р.). Визначення рівня глюкози у сироватці крові натщесерце і через 2 години після прийому їжі проводили глюкозооксидазним методом. Ступінь тяжкості ЦД II типу оцінювали за рівнем глікози-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

льованого гемоглобіну (HbA1c, %), який визначали за допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 560 (Японія) із використанням реактивів фірми Siemens. Діагноз загострення ХНХ встановлювали з урахуванням скарг, анамнестичних, лабораторно-інструментальних (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, апарат Philips HDI – 1500, дуоденальне зондування) методів обстеження.

До і після лікування хворим виконували посів калу на дисбіоз. При цьому проводили кількісний облік мікроорганізмів, які вирости на поживному середовищі агар, Сабуро, Ендо та 5 % кров'яному агарі з перерахунком на 1 г фекалій. Крім того, на чашці з 5 % кров'яним агаром відмічали наявність гемолітичних форм як кишкової, так і кокової мікрофлори, відсоток їх від загальної кількості колоній, які вирости, співвідношення кишкової та кокової мікрофлори. Наявність біфідобактерій визначали за характером росту на середовищі Блаурокка та за допомогою мікроскопії мазків, пофарбованих за Грамом. Кількість біфідобактерій та лактобацил в одному грамі фекалій визначали по граничному розведенню, при якому спостерігався їх ріст. Ступінь дисбіозу кишечника оцінювали за класифікацією І. Б. Куваєвої, К. С. Ладодо (1991 р.).

Надання медичної допомоги хворим на ХНХ у стадії загострення проводили згідно з клінічним протоколом лікування МОЗ України та локальними протоколами. Базисне лікування хворих на ХНХ включало призначення спазмолітиків, прокінетиків, при необхідності – ненаркотичних ана-

гетиків, індивідуально підбрану замісну ферментну терапію.

Сформовано дві групи обстежених, які відрізнялись режимом антибактеріальної терапії при загостренні ХНХ. I група хворих (n=20) на ХНХ отримувала напівсинтетичний пеніцилін Ампіцилін (ВАТ «Київмедпрепарат») по 500 мг 4 рази на добу протягом 10 днів. II група хворих (n=24) на ХНХ отримувала антимікробний препарат з групи фторхінолонів – Левофлоксацин (Фармацевтичної компанії «Здоров'я», м. Харків) по 250 мг 2 рази на добу протягом 10 днів. Усі хворі на ХНХ отримували пребіотик лактулозу (Біофлоракс, Фармацевтичної компанії «Здоров'я») по 15 мл 2 рази на добу протягом 10 днів.

Результати й обговорення. До лікування провідними клінічними проявами ХНХ у обстежених хворих на ЦД II типу були больовий та диспепсичний синдроми. Біль переважно локалізувався в правому підребер'ї, іноді – в епігастрії, частіше мав ниючий характер. Больові відчуття виникали або посилювались після вживання жирної і смаженої їжі, спецій, алкоголю. Біль іррадіював у попереk, праве плече і лопатку. Диспепсичні розлади до лікування у хворих обох груп характеризувались нудотою, відрижкою повітрям, постійним гірким присмаком у роті, метеоризмом, чергуванням проносів і запорів.

Комплексна терапія у хворих на ХНХ при ЦД II типу із використанням левофлоксацину (фірми «Здоров'я»), сприяла ефективнішому зменшенню проявів диспепсії і, відповідно, покращенню якості життя у даних пацієнтів (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка клінічних симптомів у хворих на ХНХ при ЦД II типу

Клінічні синдроми	Обстежені хворі на ХНХ при ЦД II типу			
	II група (n=20)		II група (n=24)	
	до лікування, %	після лікування*, %	до лікування, %	після лікування*, %
Больовий	100	20,0	100,0	12,5
Диспепсичний				
Нудота	45,0	12,5	45,8	12,5
Блювання	25,0	5,0	29,2	–
Відрижка гірким	30,0	10,0	29,2	8,3
Гіркота у роті	12,5	–	16,7	–

Примітка. Відмінності між показниками до та після лікування достовірні: * – p<0,05.

Аналіз лабораторних показників у обстежених хворих також встановив достовірне зменшення проявів запалення в групі хворих на ХНХ при ЦД II типу, яким була проведена антибактеріальна терапія із використанням левофлоксацину (табл. 2).

При цьому у II групі хворих на ЦД II типу при ХНХ ШОЕ (швидкість осідання еритроцитів) змен-

шилась до (12,4±1,2) мм/год, С-реактивний білок – до (5,2±1,1) мг/л (p<0,05), тоді як у хворих I групи – лише до (21,8±1,4) мм/год та (10,2±1,2) мг/л. Отже, використання левофлоксацину при ХНХ в стадії загострення у хворих на ЦД II типу ефективніше зменшує лабораторні прояви запалення, ніж застосування ампіциліну.

Таблиця 2. Динаміка лабораторних показників у хворих на ХНХ при ЦД II типу

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі на ХНХ при ЦД II типу			
		II група (n=20)		II група (n=24)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ШОЕ, мм/год	7,1±0,2	32,4±2,3*	21,8±1,4	34,5±1,8*	12,4±1,2**
C-реактивний білок, мг/л	3,2±0,5	15,2±0,7*	10,2±1,2	14,9±0,9*	5,2±1,1**
Загальний білірубін, ммоль/л	12,5±2,5	32,8±2,2*	24,3±1,1	30,3±3,2*	19,3±2,2
ЛФ, МО/л	67,7±5,5	153,4±3,6*	123,7±4,6**	168,9±4,3*	128,5±3,6**
АЛТ, ОД	29,4±1,5	51,2±4,9	45,2±4,3	54,3±2,1	33,1±4,7
АСТ, ОД	39,0±3,2	59,0±2,5	47,7±4,4	61,3±4,1	41,4±1,0**

Примітка. Показники контрольної групи та групи хворих на ХНХ достовірно відрізняються: * – p<0,05; відмінності між показниками до та після лікування достовірні: ** – p<0,05.

Окрім цього, проведене лікування у хворих на ЦД II типу при ХНХ позитивно вплинуло на показники мікробного складу товстої кишки. До лікування у всіх обстежених хворих на ХНХ у стадії загострення за результатами мікробіологічного

дослідження фекалій виявили зміни у кількісному і якісному складі мікрофлори товстої кишки. При цьому у обстежених хворих встановили дисбіоз переважно II та III ступенів. Отримані результати наведено у таблиці 3.

Таблиця 3. Динаміка кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки у хворих на ХНХ при ЦД II типу

Показник	Обстежені хворі на ХНХ			
	II група (n=20)		II група (n=24)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	2	3	4	5
Bifidobacterium:	Контрольна група 100,0 % (8,62±0,14)			
частота (%)	70,0	80,0	80,0	90,0
Ig КУО/г	6,00±0,12	6,77±0,12	6,01±0,06	7,00±0,12
Lactobacillus:	Контрольна група 100,0 % (6,83±0,12)			
частота (%)	75,0	80,0	83,3	90,0
Ig КУО/г	5,34±0,11	6,01±0,25	5,35±0,25	6,48±0,12*
Escherichia:	Контрольна група 100,0 % (7,93±0,09)			
частота (%)	90,0	90,0	79,2	100,0*
Ig КУО/г	6,48±0,07	6,99±0,14	6,28±0,11	7,23±0,15*
Enterococcus:	Контрольна група 100,0 % (7,52±0,20)			
частота (%)	50,0	60,0	41,7	75,0*
Ig КУО/г	6,13±0,07	6,45±0,45	6,12±0,21	7,55±0,08*
Enterobacter:	Контрольна група 25,0 % (1,12±0,07)			
частота (%)	55,0	40,0	75,0	29,2*
Ig КУО/г	2,77±0,05	1,78±0,13*	3,05±0,05	1,22±0,15*
Citrobacter:	Контрольна група 45,0 % (1,42±0,07)			
частота (%)	25,0	35,0	20,8	45,8*
Ig КУО/г	2,40±0,07	1,88±0,22	2,58±0,16	1,64±0,04*
Staphylococcus:	Контрольна група 35,0 % (3,23±0,11)			
частота (%)	60,0	45,0	66,7	45,8
Ig КУО/г	4,80±0,12	3,90±0,17	4,40±0,16	3,80±0,07
Klebsiella:	Контрольна група 20,0 % (1,01±0,04)			
частота (%)	45,0	35,0	50,0	25,0*
Ig КУО/г	3,42±0,11	2,00±0,07*	3,96±0,12	1,51±0,06*
Clostridium:	Контрольна група 15,0 % (4,19±0,16)			
частота (%)	40,0	35,0	45,8	25,0*
Ig КУО/г	5,60±0,12	4,84±0,16	5,23±0,17	4,11±0,17*

1	2	3	4	5
Proteus:	Контрольна група 10,0 % (0,31±0,04)			
частота (%)	40,0	35,0	37,5	16,7*
lg КУО/г	2,44±0,18	1,22±0,07	2,44±0,14	0,93±0,16*
Candida:	Контрольна група 10,0 % (3,23±0,22)			
частота (%)	20,0	15,0	15,0	12,5
lg КУО/г	4,62±0,17	3,87±0,10	4,31±0,25	3,89±0,17

Примітка. Відмінності між показниками до та після лікування достовірні: * – $p < 0,05$.

За результатами повторного мікробіологічного обстеження у хворих на ЦД II типу та ХНХ встановлено, що проведена комплексна терапія позитивно вплинула на показники кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки. У обох групах пацієнтів встановлена позитивна динаміка, але більш виражені зміни спостерігали у хворих II групи (з використанням левофлораксину). При цьому у всіх хворих II групи встановили нормалізацію кількості ешерихій – $p < 0,05$. Вказані зміни супроводжувались зменшенням/нормалізацією кількості Staphylococcus ((3,80±0,07) lg КУО/г), Clostridium ((4,11±0,170) lg КУО/г), Citrobacter ((1,64±0,04) lg КУО/г), Enterobacter ((1,22±0,15) lg КУО/г) переважно у хворих II групи – $p < 0,05$. У хворих I групи спостерігали лише незначні позитивні зміни вказаних показників.

Отже, проведення антибактеріальної терапії у хворих на ЦД II типу та ХНХ у стадії загострення захворювання позитивно впливає на дисбіотичні зміни у товстій кишці. Для корекції кишкового дисбіозу хворим на ХНХ ефективнішим виявилось поєднання левофлораксину з лактулозою (Біофлоракс), ніж ампіциліну з відповідним пребіотиком.

Левофлораксин-Здоров'я, як представник групи фторхінолонів, характеризується широким спектром антибактеріальної дії. Швидкий бактерицидний ефект забезпечується внаслідок пригнічення левофлораксином бактеріального ферменту ДНК-гірази. Результатом такого пригнічення є неможливість переходу бактеріальної ДНК зі стану «релаксації» у «надскручений стан», що, в свою чергу, робить неможливим подальший поділ бактеріальних клітин. Спектр активності левофлораксину включає грампозитивні, грамнегативні бактерії, разом з неферментуючими бактеріями, а також атипичні мікроорганізми, такі як *S. pneumoniae*, *S. trachomatis*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *Ureaplasma*. Враховуючи такий

широкий антибактеріальний спектр дії, хворим із ураженням жовчновивідних шляхів доцільніше проводити терапію саме із використанням препаратів з групи фторхінолонів.

При цьому, за результатами наших досліджень, за допомогою комплексної терапії (у тому числі і антибактеріальної) у хворих на ЦД II типу та ХНХ досягається ще один бажаний ефект, а саме – позитивна динаміка показників кишкового мікробіоценозу. Нормалізація кишкової мікрофлори при хронічному некалькульозному холециститі у хворих на ЦД II типу може лежати в основі профілактики подальших загострень захворювання, що варто враховувати при проведенні комплексної терапії у даних пацієнтів.

Висновки: 1. У всіх обстежених хворих на цукровий діабет II типу та хронічний некалькульозний холецистит спостерігається дисбіоз товстої кишки переважно II–III ступенів.

2. Комплексна терапія із застосуванням антибактеріальних засобів у хворих на цукровий діабет II типу при хронічному некалькульозному холециститі в стадії загострення сприяє зменшенню клініко-лабораторних проявів запалення. При цьому більш виражений протизапальний ефект спостерігається при використанні левофлораксину (фірми «Здоров'я»), ніж напівсинтетичного пеніциліну – ампіциліну.

3. Комплексна терапія хворих на хронічний некалькульозний холецистит у стадії загострення при цукровому діабеті II типу із використанням фторхінолону – левофлораксину (Фармфірми «Здоров'я») у поєднанні з лактулозою (Біофлоракс, «Здоров'я») є ефективним засобом для нормалізації дисбіотичних змін товстої кишки у даного контингенту пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення стану мікрофлори товстої кишки у хворих на ХНХ при ЦД II типу для корекції та розробки оптимальних методів лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Звягинцева Т. Д. Хронический бескаменный холецистит / Т. Д. Звягинцева, И. И. Шаргород // Ліки України. – 2010. – № 8 (144). – С. 18–24.

2. Кононов В. М. Показники ліпідного спектра крові у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з ожирінням / В. М. Кононов // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 54–57.

3. Круглова О. В. Ефективність ентеросорбції та сучасних імуноактивних препаратів у лікуванні хворих

з хронічним некалькульозним холециститом, сполученим з синдромом подразненого кишечника і дисбіозом на тлі вторинного імунодефіциту / О. В. Круглова, В. О. Терьошин // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 110–114.

4. Лялюкова Е. А. Дисфункція сфинктера Одди и синдром избыточного бактериального роста кишечника / Е. А. Лялюкова, М. А. Ливзан // Лечащий врач. – 2013. – № 1. – С. 8–13.

POSSIBILITIES OF CORRECTING INTESTINAL DYSBIOSIS OF CHRONIC NON-CALCULOUS CHOLECYSTITIS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE II

©V. I. Rusyn , Ye. S. Sirchak, S. M. Opalenyk

SHEI «Uzhhorod National University»

SUMMARY. The article presents a comprehensive examination and treatment of 44 patients with chronic non-calculous cholecystitis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. All patients were found pain localized in the right upper quadrant, sometimes – epigastric, aching character, radiating to the back, right shoulder and scapula, which intensified after eating fatty and fried foods. Also dyspeptic syndrome such as nausea, belching air, constant bitter taste in the mouth, bloating, alternating diarrhea and constipation. Depending on the intended treatment of the patients were divided into two clinical groups. In the first group included 20 patients who received a semisynthetic penicillin – ampicillin. Patients of the second group (24 patients) treated with fluoroquinolone antibiotics – levofloxacin. All patients with chronic non-calculous cholecystitis receiving prebiotic – lactulose. The use of levofloxacin in combination with lactulose (Biofloraks) is more effective for the correction of intestinal dysbiosis patients with chronic non-calculous cholecystitis than ampicillin with the same prebiotics.

KEY WORDS: chronic non-calculous cholecystitis, diabetes mellitus type II, intestinal dysbiosis, diagnosis and treatment.

Отримано 5.03.2016