

DOI: 10.15690/vramn807

Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич, А.Ю. Горбунов, И.А. Пенкина

Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, Ижевск, Российская Федерация

Интестинальные механизмы в нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот при желчнокаменной болезни

Обоснование. Желчнокаменная болезнь — одно из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения, поражающее все слои населения и сохраняющее устойчивую тенденцию к росту заболеваемости. В последние годы развитие желчнокаменной болезни связывают с нарушением энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Важное место в этом процессе занимает тонкая кишка, поскольку в ней происходит всасывание 80–90% желчных кислот. Вместе с тем проблема энтерогепатической циркуляции желчных кислот на уровне кишечного звена еще далека от решения. **Цель исследования:** изучить взаимосвязь между уровнями желчных кислот в крови и желчи у больных желчнокаменной болезнью с нарушением резорбционной функции тонкой кишки и изменением состояния микробиоты кишечника. **Методы.** Проведено контролируемое нерандомизированное исследование. В обследовании больных использовались клинические (анамнез и объективное исследование), лабораторные (определение желчных кислот в крови и желчи, анализ биохимического состава желчи, функциональные нагрузочные пробы с глюкозой для оценки всасывания в тонкой кишке, посев кала для диагностики дисбиоза), инструментальные (ультразвуковое исследование желчного пузыря, водородные дыхательные тесты с лактулозой для выявления синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке) и статистические (определение средних арифметических величин, стандартного отклонения, ошибки средней, коэффициента корреляции Пирсона, с помощью программы Statistica 6.0) методы. **Результаты.** Обследовано 115 больных с предкаменной стадией желчнокаменной болезни и 25 практически здоровых лиц. У больных с предкаменной стадией желчнокаменной болезни при биохимическом исследовании желчи в порциях «В» и «С» в сравнении с контролем выявлено увеличение холестерина и снижение желчных кислот и холатохолестеринового коэффициента. Снижение уровня желчных кислот в крови было связано с достоверным уменьшением хенодезоксихолевой, дезоксихолевой и гликодезоксихолевой кислот. Резорбция в тонкой кишке у больных желчнокаменной болезнью была усилена в сравнении с контролем (прирост гликемии через 30 мин после нагрузки глюкозой составил $3,13 \pm 0,17$ и $2,32 \pm 0,11$ ммоль/л соответственно; $p < 0,05$). У 88% больных установлен синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, в основном (у 75% больных) на фоне недостаточности илеоцекальной заслонки, и у 100% больных — дисбиоз толстой кишки. **Заключение.** Тонкая кишка является важным звеном в нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Вследствие синдрома избыточного бактериального роста в дистальном отделе подвздошной кишки и толстокишечного дисбиоза происходят существенные изменения в деконъюгации желчных кислот, что приводит к нарушению соотношения фракций желчных кислот в крови и желчи.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, тонкая кишка, всасывание, желчные кислоты, синдром избыточного бактериального роста.

(Для цитирования: Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Горбунов А.Ю., Пенкина И.А. Интестинальные механизмы в нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот при желчнокаменной болезни. Вестник РАМН. 2017;72(2):105–111. doi: 10.15690/vramn807)

105

Обоснование

В последние годы развитие многих заболеваний, в том числе желчнокаменной болезни, связывают с нарушением энтерогепатической циркуляции желчных кислот [1–3]. Важное место в энтерогепатической циркуляции желчных кислот занимает тонкая кишка. В тонкой кишке 80–90% желчных кислот после деконъюгации бактериями всасываются в кровь, откуда они возвращаются в печень, где вновь конъюгируют и выделяются с желчью в кишечник. Одной из возможных причин нарушения всасывания желчных кислот в тонкой кишке считают увеличение времени кишечного транзита, приводящее к удлинению периода бактериальной деконъюгации при неизменном качественном и количественном составе микрофлоры [4–6]. Определенную роль в изменении энтерогепатической циркуляции желчных кислот придают ускорению времени кишечного пассажа, приводящему к увеличению элиминации желчных кислот с калом и уменьшению их всасывания [7–9]. Вместе с тем проблема энтерогепатической циркуляции желчных кислот на уровне кишечного звена еще далека от решения.

Цель исследования: изучение взаимосвязи между изменением уровней желчных кислот в крови и желчи с на-

рушением резорбционной функции тонкой кишки и изменением состояния микробиоты в кишечнике у больных желчнокаменной болезнью.

Методы

Дизайн исследования

Проспективное обсервационное контролируемое нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: предкаменная стадия желчнокаменной болезни по данным ультразвукового исследования желчного пузыря (эхографические признаки по типу микролитов и/или густой неоднородной желчи) и повышение литогенности желчи, полученной методом дуоденального зондирования [10, 11]; возраст 18–74 года; подписанное информированное добровольное согласие на включение в данное исследование.

Критерии исключения из исследования: беременность, хронические гепатиты и циррозы печени, воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания, онкологические заболевания любой локализации, ВИЧ-инфекция.

Условия проведения

Обследование больных осуществлялось на базе БУЗ УР «Городская клиническая больница № 8 имени Однопозова Ильи Борисовича» (Ижевск) в 2015–2016 гг. Исследование проводилось непосредственно в день поступления больных в гастроэнтерологическое отделение стационара и на следующий день до начала лечения.

Продолжительность исследования

Обследование больных проводилось в течение 2 лет (2015, 2016 гг.).

Описание медицинского вмешательства

Всем участникам проводились лабораторные исследования крови и желчи. Кровь брали из локтевой вены утром натощак в количестве 8–10 мл в специальные одноразовые стерильные вакутейнеры. Для биохимического исследования на глюкозу брали капиллярную кровь из безымянного пальца левой руки утром натощак. Желчь получали у пациентов методом многофракционного дуоденального зондирования.

Для оценки кишечной микрофлоры обследуемым проводили водородные дыхательные тесты и осуществляли посевы кала на селективные среды.

Всем участникам выполнено ультразвуковое исследование желчного пузыря.

Исходы исследования*Основной исход исследования*

В результате проведенного исследования была выявлена корреляция между концентрацией желчных кислот в крови и всасыванием глюкозы в кишечнике. Также показана роль кишечного дисбиоза в нарушении всасывания желчных кислот.

Дополнительные исходы исследования

Получены результаты качественного и количественного анализа крови на желчные кислоты; данные о содержании в желчи холестерина, желчных кислот и холато-холестеринового коэффициента; особенности синдрома избыточного бактериального роста и толстокишечного дисбиоза у больных желчнокаменной болезнью.

Анализ в подгруппах

Исследование проводили одной группе больных ($n=115$) с предкаменной стадией желчнокаменной болезни в возрасте 18–74 лет. Группу контроля составили 25 практически здоровых лиц, включенных в исследование по результатам диспансеризации БУЗ УР «ГП № 1 МЗ УР» за 2015 г.

Методы регистрации исходов

Обследование больных с предкаменной стадией желчнокаменной болезни и здоровых лиц включало изучение содержания желчных кислот в крови и желчи, холестерина и холатохолестеринового коэффициента желчи, микрофлоры тонкой и толстой кишки, оценку всасывания в тонкой кишке.

Участникам выполняли биохимическое исследование желчи, при котором определяли концентрацию общего пула желчных кислот (ориентировочно по холеволевой кислоте) и холестерина с помощью спектрофотометрического метода, после чего высчитывали холатохолестериновый коэффициент для каждой порции желчи.

Желчные кислоты в желчи и крови также определяли на масс-спектрометре AmaZon X (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия). Данные обрабатывались с помощью программы DataAnalysis 4.0 (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия).

Y.M. Vakhrushev, A.P. Lukashevich, A.Y. Gorbunov, I.A. Penkina

Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russian Federation

Intestinal Mechanisms of Enterohepatic Circulation Disturbance of Bile Acids in Cholelithiasis

Background: Cholelithiasis is one of the most common diseases of the digestive system and affects all segments of the population and preserves a stable growth of incidence rates. In recent years the development of cholelithiasis is associated with impaired enterohepatic circulation (EHC) of bile acids (BA). The small intestine (SI) plays an important part in EHC of BA because 80–90% of BA are absorbed into the blood after deconjugation by bacteria in the SI. However, in spite of a number of works dealing with the problem of EHC of BA at the intestinal level, the problem is far from being solved. **Aims:** To assess the association between the level of bile acids in the blood and bile of patients with cholelithiasis and disturbance of resorbing function of the small intestine as well as changes in the condition of the intestinal microbiota. **Materials and methods:** Non-randomized controlled trial. The study group included patients aged 18–74 with lithogenic stage of cholelithiasis. The diagnosis was based on clinical data and the results of ultrasound examination of the gallbladder. Bile acids in the blood and bile were determined by mass spectrometry using the apparatus AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany). Biochemical examination of bile was conducted. Absorption in the small intestine was studied by functional glucose tolerance test. Condition of the intestinal microbiota was assessed by the hydrogen breath test with lactulose using the apparatus LaktofaH2 (AMA, St. Petersburg). Stool culture was performed in selective media. **Results:** 115 patients aged 18 to 74 with prestone stage of cholelithiasis and 25 healthy people, comparable in age and sex, were examined. In patients with prestone stage of cholelithiasis biochemical examination of bile revealed increased cholesterol and decreased bile acids and bile acids-cholesterol ratio in B and C bile. The level of bile acids in the blood was reduced in comparison with the control group; it was associated in particular with a significant reduction in chenodeoxycholic, deoxycholic and glycodeoxycholic acids. Resorption in the small intestine was increased in patients with cholelithiasis compared with the control group (blood glucose increase within 30 minutes after the glucose load was 3.13 ± 0.17 and 2.32 ± 0.11 mmol/l respectively; $p < 0.05$). In the majority of patients small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), mainly (75% of patients) associated with ileocecal insufficiency, and dysbiosis in the large intestine were established (88 and 100% of patients respectively). **Conclusions:** The small intestine is an important component in disturbance of enterohepatic circulation of bile acids. Significant changes in deconjugation of bile acids occur due to SIBO in the distal ileum and dysbiosis in the large intestine, thus disturbing the proportion of fractions of bile acids in the blood and bile.

Key words: cholelithiasis, small intestine, absorption, bile acids.

(For citation: Vakhrushev YM, Lukashevich AP, Gorbunov AY, Penkina IA. Intestinal Mechanisms of Enterohepatic Circulation Disturbance of Bile Acids in Cholelithiasis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(2):105–111. doi: 10.15690/vramn807)

Для оценки микрофлоры тонкой кишки выполняли водородный дыхательный тест с лактулозой на аппарате «ЛактофаН2» компании «АМА» (Санкт-Петербург) [12, 13].

Также у обследуемых оценивали состояние микробиоценоза толстой кишки в бактериологической лаборатории в анаэробных условиях, где гомогенизировали материал в фарфоровой ступке с раствором Хенкса из расчета 10:1 (объем/вес), а затем готовили серийные разведения. Материалом являлись испражнения больных (5–10 г), которые собирали в специальные стерильные баночки и засеивали на различные селективные среды. После инкубирования чашек с посевами количество микроорганизмов каждого вида в 1 г исследуемого материала подсчитывали по формуле:

$$K = E / k \cdot \nu \cdot n$$

где K — количество бактерий, E — сумма колоний данного вида во всех используемых разведениях, k — количество чашек данного разведения, ν — объем суспензии, нанесенной на чашку, n — степень разведения.

Бактериальный состав оценивали через 48, 72, 96 ч [14].

Процессы всасывания в тонкой кишке изучали с помощью функциональной нагрузочной пробы с моносахаридом (глюкозой), который не подвергается ферментативной обработке в тонкой кишке. Уровень глюкозы в капиллярной крови определяли натощак, затем отмечали прирост гликемии после перорального приема 50 г глюкозы через 30, 60 и 120 мин. Данное исследование проводили с помощью анализатора «ЭКСКАН-Г» с глюкозооксидазной мембраной МГ-1 (производитель «Завод точной механики», г. Паневежис, Литва).

Ультразвуковое исследование желчного пузыря проводили на аппарате SHIMADZU SDU-500 (Япония) утром натощак в положении больного лежа на спине.

Этическая экспертиза

Обследование проводили на основе информированного добровольного согласия больного. Данное исследование было одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, аппликационный № 442 от 28 апреля 2015 г.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

В статистической обработке полученных результатов применяли общепринятые методы описательной статистики с расчетом средних арифметических величин признака (M), стандартного отклонения (σ), ошибки средней ($\pm m$). Коэффициент Стьюдента (t) использовали при сравнении количественных величин в 2 группах. Также определяли вероятность ошибки (p). Межгрупповые различия считали статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами $p < 0,05$. Для установления связи между показателями вычисляли коэффициент корреляции Пирсона (r). Проверка нормальности распределения значений признака реализовывалась с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Среди 115 обследованных больных с предкаменной стадией желчнокаменной болезни женщин было 98 (85,2%), мужчин — 17 (14,8%). Возраст больных — от 18 до 74 лет. Средний возраст у женщин составил $46,3 \pm 1,6$ года, у мужчин — $54,2 \pm 2,3$. Также в исследование были включены 25 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Основные результаты исследования

При биохимическом исследовании желчи выявлено достоверное снижение концентрации желчных кислот в пузырной ($22,8 \pm 2,2$ ммоль/л; $p < 0,05$) и печеночной ($7,0 \pm 1,4$ ммоль/л; $p < 0,05$) порциях желчи у больных желчнокаменной болезнью по сравнению с контролем ($54,6 \pm 5,4$ и $17,4 \pm 2,9$ ммоль/л соответственно). При исследовании концентрации холестерина в желчи выявлена тенденция к его увеличению у больных желчнокаменной болезнью. При этом холатахолестериновый коэффициент у больных желчнокаменной болезнью как в пузырной ($4,6 \pm 0,1$ ммоль/л; $p < 0,05$), так и в печеночной ($2,2 \pm 0,8$ ммоль/л; $p < 0,05$) порциях желчи был достоверно ниже по сравнению с контролем ($12,1 \pm 3,3$ и $6,1 \pm 0,8$ ммоль/л соответственно).

При изучении отдельных фракций желчных кислот (табл. 1) у больных желчнокаменной болезнью отмечено

Таблица 1. Результаты исследования желчных кислот в желчи (мг/мл)

Фракции желчных кислот		Больные желчнокаменной болезнью		Контрольная группа	
		Порция «В» (n=23)	Порция «С» (n=23)	Порция «В» (n=7)	Порция «С» (n=7)
Свободные желчные кислоты	Холевая	$0,105 \pm 0,03$	$0,048 \pm 0,01^*$	$0,11 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$
	Хенодезоксихолевая	$0,035 \pm 0,03$	$0,01 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,01$
Конъюгированные желчные кислоты	Урсодезоксихолевая	$0,136 \pm 0,02$	$0,035 \pm 0,03$	$0,1 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,01$
	Гликодезоксихолевая	$19,48 \pm 3,91^*$	$4,12 \pm 1,41^*$	$3,62 \pm 0,04$	$0,16 \pm 0,02$
	Гликохолевая	$10,02 \pm 2,14^*$	$2,91 \pm 1,16^*$	$2,7 \pm 0,03$	$0,18 \pm 0,02$
	Тауродезоксихолевая	$9,14 \pm 3,02^*$	$2,17 \pm 1,04$	$1,49 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,01$
	Таурохолевая	$5,13 \pm 2,09$	$1,56 \pm 0,95$	$1,15 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,01$
Деконъюгированные желчные кислоты	Дезоксихолевая	$0,11 \pm 0,04^*$	$0,07 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,01$

Примечание. * — достоверность показателя у больных желчнокаменной болезнью по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$); n — число наблюдений.

Таблица 2. Результаты исследования желчных кислот в крови (мг/мл)

Фракции желчных кислот		Больные желчнокаменной болезнью (n=18)	Контрольная группа (n=16)
Свободные желчные кислоты	Холевая	1,08±0,29	0,83±0,23
	Хенодезоксихолевая	0,1±0,01*	0,7±0,1
Конъюгированные желчные кислоты	Урсодезоксихолевая	0,12±0,08	0,01±0,003
	Гликодезоксихолевая	0,99±0,37*	4,36±0,56
	Гликохолевая	0,98±0,23*	0,38±0,04
	Тауродезоксихолевая	3,81±0,46	2,9±0,96
Таурохолевая	0,86±0,17	0,48±0,15	
Деконъюгированные желчные кислоты	Дезоксихолевая	3,56±1,03*	7,48±0,63

Примечание. * — достоверность показателя у больных желчнокаменной болезнью по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$); n — число наблюдений.

снижение свободных и увеличение конъюгированных желчных кислот в порциях «В» и «С» желчи в сравнении с контролем.

В целом содержание желчных кислот в крови у больных желчнокаменной болезнью было снижено ($1,43 \pm 0,51$ мг/мл) в сравнении с контролем ($2,14 \pm 0,92$ мг/мл). При этом отмечены разнонаправленные нарушения спектра желчных кислот. Так, хенодезоксихолевая и дезоксихолевая кислоты были снижены, а урсодезоксихолевая, гликохолевая, гликодезоксихолевая, таурохолевая и тауродезоксихолевая кислоты — повышены (табл. 2). Изменение состава желчных кислот в крови может быть связано с повышением всасывания желчных кислот в проксимальном отделе тонкой кишки. В пользу подобной трактовки свидетельствует тот факт, что у больных желчнокаменной болезнью было повышено всасывание глюкозы в начальном отделе тонкой кишки (рис. 1).

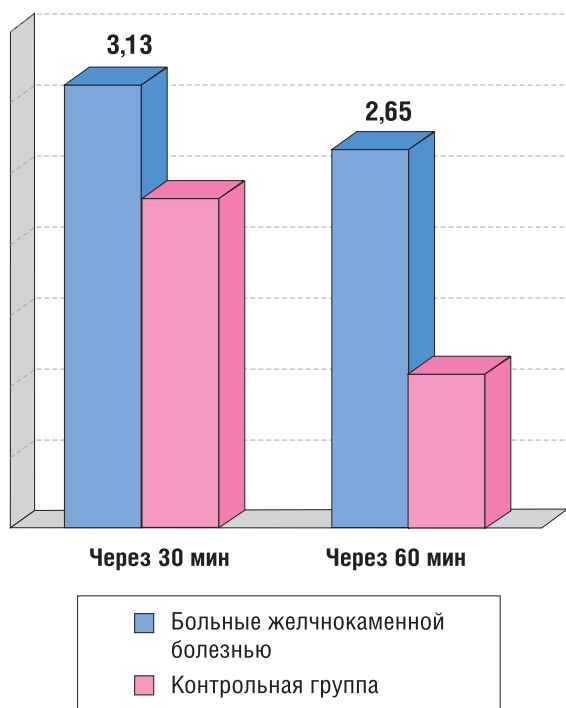


Рис. 1. Прирост гликемии после нагрузки глюкозой у больных желчнокаменной болезнью и контрольной группы

При этом установлена прямая корреляция между уровнем конъюгированных желчных кислот в желчи и всасыванием в тонкой кишке ($r = 0,52$; $p < 0,05$) и обратная связь между уровнем деконъюгированных желчных кислот в желчи и всасыванием в тонкой кишке ($r = -0,6$; $p < 0,05$). Другими словами, на фоне усиления резорбционной функции тонкой кишки повышается всасывание конъюгированных желчных кислот. Ускорение возврата желчных кислот в печень по принципу обратной связи уменьшает синтез свободных желчных кислот в гепатоцитах и экскрецию в желчь, что, как известно, является важнейшим звеном в патогенезе желчнокаменной болезни.

При проведении водородных дыхательных тестов с лактулозой у 88% больных с предкаменной стадией желчнокаменной болезни установлен синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: прирост концентрации водорода в выдыхаемом воздухе к 60-й мин исследования составил $30,68 \pm 9,89$ ppm (от англ. parts per million) по сравнению с исходным значением ($5,18 \pm 0,63$ ppm; $p < 0,05$). Из них у 25% больных синдром избыточного бактериального роста возник при сохраненной функции илеоцекального запирающего аппарата (рис. 2, А), а у 75% — на фоне недостаточности (рис. 2, Б). У 40% больных был выявлен синдром избыточного бактериального роста в сочетании с дисбиозом толстой кишки (рис. 2, В). По данным В.Л. Мартынова и соавт., нарушение функций баугиниевой заслонки играет важнейшую роль в формировании синдрома избыточного бактериального роста, так как происходит ретроградная колонизация тонкой кишки бактериями из нижележащих отделов кишечника [15]. Логично предположить, что в большей степени при цекоилеальном рефлюксе страдают именно дистальные отделы тонкой кишки, где происходит всасывание большей части желчных кислот.

У 100% обследованных нами больных желчнокаменной болезнью при посеве кала был выявлен дисбиоз кишечника, при этом у большинства пациентов (91%) отмечены различные варианты сочетанного нарушения микрофлоры толстой кишки. При дисбиозе может изменяться численность нормальной микрофлоры или изменяться соотношение различных микробов [16, 17]. У наших больных в большей степени отмечено снижение количества лактобактерий (менее 10^7 КОЕ/г у 40,9% больных). Также выявлено увеличение доли лактозоне-

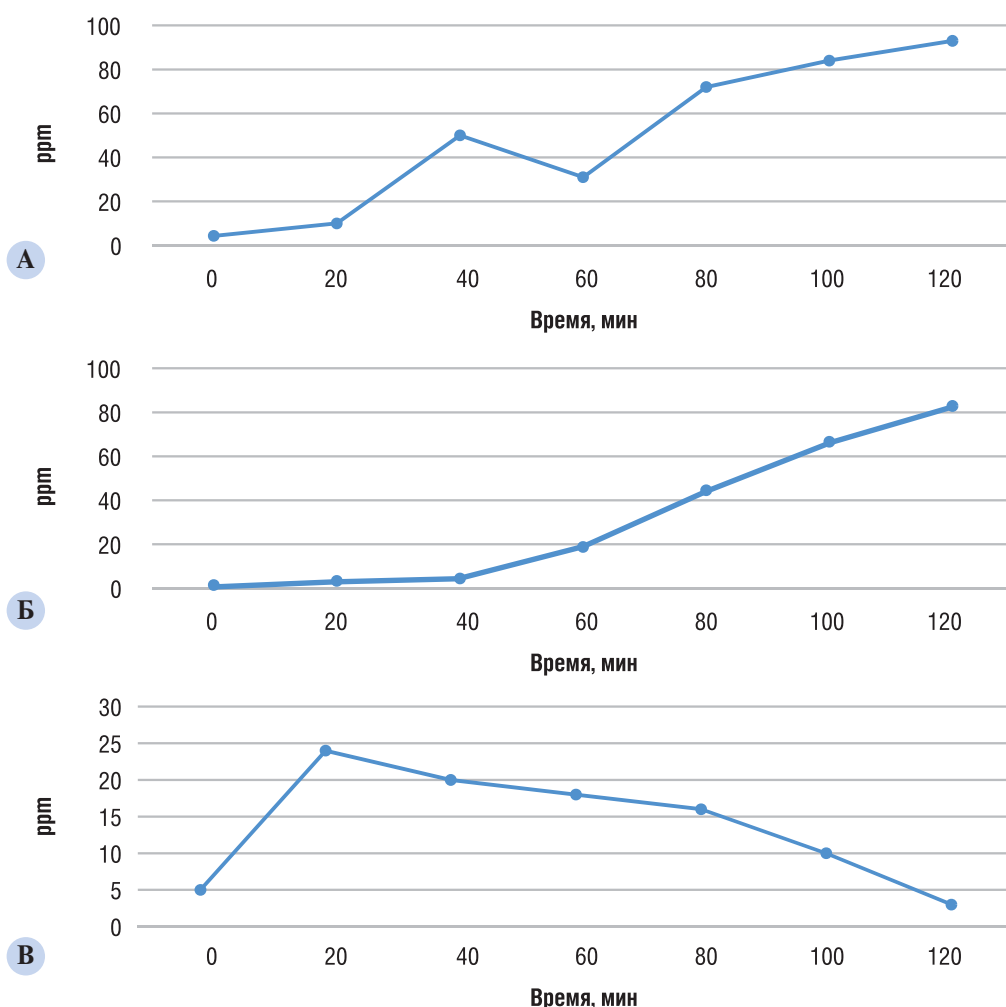


Рис. 2. А–В. Синдром избыточного бактериального роста на фоне сохраненной функции (А), недостаточности илеоцекального запирательного аппарата (Б) и в сочетании с дисбиозом толстой кишки (В)

гативных и гемолитических кишечных палочек (до 28,6 и 18,2% соответственно) на фоне уменьшения полноценных кишечных палочек (у 31,8% больных).

Дополнительные результаты исследования

Дополнительных результатов исследования не получено.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений не наблюдалось.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В ходе исследования установлена зависимость уровня желчных кислот у больных с предкаменной стадией желчнокаменной болезни в крови и желчи от резорбционной функции тонкой кишки и состояния микробиоты в кишечнике.

Обсуждение основного результата исследования

Как показали проведенные нами исследования, при биохимическом исследовании желчи выявлено достоверное уменьшение концентрации желчных кислот в пузырной и печеночной порциях желчи у больных желчнокаменной болезнью по сравнению с группой контроля. Также у больных желчнокаменной болезнью выявлены тенденция к увеличению концентрации холестерина и достоверное снижение холатохолестеринового коэффици-

ента как в пузырной, так и в печеночной порциях желчи. При изучении отдельных фракций желчных кислот у больных желчнокаменной болезнью отмечено снижение свободных и увеличение конъюгированных желчных кислот в порциях «В» и «С» желчи в сравнении с контролем. Нарушение баланса свободных и конъюгированных желчных кислот приводит к развитию коллоидной нестабильности желчи — предпосылке развития холелитиаза.

Суммарное содержание желчных кислот в крови у больных желчнокаменной болезнью было снижено в сравнении с контролем. При этом отмечены разнонаправленные нарушения спектра желчных кислот. Так, хенодезоксихолевая и дезоксихолевая кислоты были снижены, а урсодезоксихолевая, гликохолевая, гликодезоксихолевая, таурохолевая и тауродезоксихолевая кислоты — повышены. Изменение состава желчных кислот в крови может быть связано с повышением их всасывания в проксимальном отделе тонкой кишки.

У больных с предкаменной стадией желчнокаменной болезни синдром избыточного бактериального роста приводит к нарушению нормального всасывания желчных кислот в дистальном отделе подвздошной кишки. При этом характерны преждевременная деконъюгация и всасывание желчных кислот [15, 18]. На фоне синдрома избыточного бактериального роста наблюдается уменьшение свободных и увеличение конъюгированных желчных кислот в желчи. Кроме того, синдром избыточного бактериального роста может служить первоначальным звеном в механизме бактериальной транслокации [19]. Имеются микроорганизмы, которые более предрас-

положены 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. Можно полагать, что выявленный нами синдром избыточного бактериального роста у большинства больных с предкаменной стадией желчнокаменной болезни может явиться источником бактериохолии, а бактериальная колонизация внепеченочных желчных путей способствует желчному камнеобразованию [20].

В процессе деконъюгации желчных кислот в дистальном отделе подвздошной и проксимальном отделе толстой кишки участвуют ферменты лактобацилл и бактероидов [21]. У 100% обследованных нами больных желчнокаменной болезнью при посеве кала был выявлен дисбиоз кишечника, при этом у большинства больных (91%) отмечены различные варианты сочетанного нарушения микрофлоры толстой кишки. В большей степени (у 40,9% больных) отмечено снижение количества лактобактерий менее 10^7 КОЕ/г. Также выявлено увеличение доли лактозонегативных и гемолитических кишечных палочек (до 28,6 и 18,2% соответственно) на фоне уменьшения полноценных кишечных палочек (у 31,8% больных). Следовательно, на фоне синдрома избыточного бактериального роста и толстокишечного дисбиоза происходят существенные изменения в деконъюгации желчных кислот, что приводит к нарушению соотношения конъюгированных и деконъюгированных их фракций в желчи и крови.

Таким образом, тонкая кишка является важным звеном в процессе энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Увеличение всасывания преждевременно деконъюгированных желчных кислот в проксимальном отделе тонкой кишки, сопряженное с глюкозой, ускоряет время возврата желчных кислот в печень, в результате чего уменьшаются их синтез в гепатоцитах и экскреция в желчь. Вследствие синдрома избыточного бактериального роста в дистальном отделе подвздошной кишки и толстокишечного дисбиоза происходят существенные изменения в деконъюгации желчных кислот, что приводит к нарушению соотношения их фракций в крови и желчи. Познание механизмов интестинальных нарушений энтерогепатической циркуляции желчных кислот позволяет вплотную подойти к патогенетически обо-

снованной терапии и профилактике желчнокаменной болезни.

Ограничения исследования

Недостаточный объем выборки пациентов, которым проводили исследование желчных кислот в крови и желчи, связан со сложностью, трудоемкостью, финансовой затратностью данных исследований. Также сложно мотивировать пациентов на проведение дуоденального зондирования.

Заключение

У больных с предкаменной стадией желчнокаменной болезни при биохимическом исследовании желчи наблюдаются повышение содержания холестерина, снижение уровня желчных кислот и холатохолестеринового коэффициента в порциях «В» и «С» желчи. Полученные данные свидетельствуют о повышении литогенности желчи. В ходе исследования были выявлены существенные нарушения в соотношении желчных кислот в порциях «В» и «С» желчи, что проявлялось снижением свободных на фоне увеличения конъюгированных их фракций. У большинства больных установлены синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и дисбиоз в толстой кишке (у 88 и 100% больных соответственно). Синдром избыточного бактериального роста возникал преимущественно на фоне недостаточности илеоцекального запирательного аппарата. В целом уровень желчных кислот в крови больных желчнокаменной болезнью в сравнении с контролем был снижен, и это особенно было связано с достоверным уменьшением хенодезоксихолевой, дезоксихолевой и гликодезоксихолевой кислот.

Источник финансирования

Проведенное исследование выполнено на собственные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Martinez-Augustin O, Sanchez de Medina F. Intestinal bile acid physiology and pathophysiology. *World J Gastroenterol*. 2008;14(37):5630–5640. doi: 10.3748/wjg.14.5630.
- Venneman NG, van Erpecum KJ. Pathogenesis of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(2):171–183. doi: 10.1016/j.gtc.2010.02.010.
- Миннулина З.Ш., Кияшко С.В., Сайфутдинов Р.Г., Сайфутдинова Т.В. Содержание желчных кислот в крови при неалкогольной жировой болезни печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2015. — №9 — С. 24–28. [Minnullina ZS, Kieashko, Sayfutdinov RG, Sayfutdinova TV. The content of bile acids in the serum of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2015;(9):24–28. (In Russ.)]
- Селиверстов П.В., Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Ситкин С. Взаимоотношения печени и кишечника на фоне дисбаланса микрофлоры толстой кишки // *Врач*. — 2009. — №10 — С. 27–31. [Seliverstov PV, Radchenko VG, Safronenko-
- va IG, Sitkin S. Liver-intestine relationships in colonic microflora dysbalance. *Vrach (Moscow, Russia)*. 2009;(10):27–31. (In Russ.)]
- Ильченко А.А., Мечетина Т.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: этиология, патогенез, клинические проявления // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2009. — №5 — С. 99–108. [Il'chenko AA, Mechetina TA. Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta v tonkoi kishke: etiologiya, patogenez, klinicheskie proyavleniya. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2009;(5):99–108. (In Russ.)]
- Маев И.В., Ивашкина И.Ю., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2011. — №3 — С. 125–129. [Maev IV, Ivashkina IYu, Kucheryavyy YuA, Oganesyanyan TS. Diagnostika i lechenie sindroma izbytochnogo bakterial'nogo rosta v tonkoi kishke. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2011;(3):125–129. (In Russ.)]
- Мишушкин О.Н., Кручинина М.А. Синдром избыточного бактериального роста у больных дивертикулярной болезнью

- толстой кишки // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2014. — №1 — С. 99–104. [Minushkin ON, Kruchinina MA. The syndrome of excessive bacterial growth in patients with diverticular colon disease. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*. 2014;(1):99–104. (In Russ.)]
8. Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю., Тронина Д.В., и др. Желчнокаменная болезнь как возможное проявление системной патологии органов пищеварения // *Терапевтический архив*. — 2015. — Т.87. — №2 — С. 54–58. [Vakhrushev IaM, Gorbunov AYu, Tronina DV, et al. Cholelithiasis as a possible manifestation of systemic digestive diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(2):54–58. (In Russ.)] doi: 10.17116/terarkh201587254-58.
 9. Чихачева Е.А., Тетерина Л.А., Селиверстов П.В., и др. Нарушения микробиоценоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени // *Врач*. — 2012. — №7 — С. 34–39. [Chikhacheva EA, Teterina LA, Seliverstov PV, et al. Narusheniya mikrobiotsenoza kishechnika u patsientov s khronicheskimi zabolevaniyami pecheni. *Vrach (Moscow, Russia)*. 2012;(7):34–39 (In Russ.)]
 10. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Леденцова С.С., Маньяков А.В. Неалкогольный стеатогепатит и билиарный сладж у лиц с метаболическим синдромом // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т.88. — №9 — С. 78–83. [Radchenko VG, Seliverstov PV, Ledentsova SS, Manyakov AV. Nonalcoholic steatohepatitis and biliary sludge in people with metabolic syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(9):78–83 (In Russ.)] doi: 10.17116/terarkh201688978-83.
 11. Абгаджавя Э.З., Тельных Ю.В. Патогенетическая терапия и исходы сладжа желчного пузыря // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2016. — №4 — С. 67–71. [Abgadzhava EZ, Telynykh YuV. Patogenetic therapy of the gallbladder sludge outcomes. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2016;(4):67–71 (In Russ.)]
 12. Ledochowski M, Ledochowski E, Eisenmann A. *Hydrogen Breath tests*. 1st ed. Innsbruck: Akademie; 2008. 59 p.
 13. Eisenmann A, Amann A, Said M, et al. Implementation and interpretation of hydrogen breath tests. *J Breath Res*. 2008;2(4):046002. doi: 10.1088/1752-7155/2/4/046002.
 14. Вахрушева Н.В. Клинико-функциональная характеристика состояния тонкой кишки при гиполактазии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Ижевск; 2007. — 25 с. [Vakhrusheva NV. *Kliniko-funktsional'naya kharakteristika sostoyaniya tonkoi kishki pri gipolaktazii*. [dissertation abstract] Izhevsk; 2007. 25 p. (In Russ.)] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/kliniko-funktsionalnaya-harakteristika-sostoyaniya-tonko-y-kishki-pri-gipolaktazii>. Ссылка активна на 08.03.2017.
 15. Мартынов В.Л., Хайрдинов А.Х., Казарина Н.В. Недостаточность баугиниевой заслонки как причина синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки // *Медицинский альманах*. — 2015. — №1 — С. 46–50. [Martynov VL, Khayrdinov AKh, Kazarina NV. Insufficiency of Bauhin's valve as the reason for small bowel bacterial overgrowth syndrome. *Meditsinskii al'manakh*. 2015;(1):46–50 (In Russ.)]
 16. Ногаллер А. Метеоризм: причины и лечение // *Врач*. — 2016. — №7 — С. 6–8. [Nogaller A. Flatulence: causes and treatment. *Vrach (Moscow, Russia)*. 2016;(7):6–8 (In Russ.)]
 17. Тетерина Л.А., Цурцумия Д.Б., Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Изменения микробиоценоза толстой кишки у больных хроническими заболеваниями печени и латентной печеночной энцефалопатией // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2015. — №11 — С. 38–44. [Teterina LA, Curcumia DB, Seliverstov PV, Radchenko VG. Changes in microbiocenosis of the colon in patients with chronic liver disease and latent hepatic encephalopathy. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2015;(11):38–44. (In Russ.)]
 18. Кошурникова А.С. Роль микробиоты верхних отделов пищеварительного тракта в генезе гормонально-метаболических расстройств // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2016. — №1 — С. 91–94. [Koshurnikova AS. Status of the microbial landscape of the upper gastrointestinal tract and its role in the formation of metabolic disorders. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2016;125(1):91–93. (In Russ.)]
 19. Шербинина М.Б., Гладун В.Н., Фещенко С.И., Короленко А.С. Взаимосвязь морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и микробной контaminaции кишечника при холелитиазе // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2011. — №4 — С. 11–15. [Shcherbinina MB, Gladun VN, Feshchenko SI, Korolenko AS. Interrelation of morphological changes of a mucous membrane of a duodenum and bowel microflora contents at cholelithiasis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2011;(4):11–15. (In Russ.)]
 20. Звенигородская Л.А., Петраков А.В., Нилова Т.В., и др. Роль желчных кислот в регуляции липидного и углеводного обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2016. — №11 — С. 31–34. [Zvenigorodskaya LA, Petrakov AV, Nilova TV, et al. The role of bile acids in the regulation of lipid and carbohydrate metabolism in patients with nonalcoholic fatty liver disease and diabetes type2. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2016;(11):31–34. (In Russ.)]
 21. Чернин В.В. *Симбионтное пищеварение человека. Физиология. Клиника, диагностика и лечение его нарушений. Новые аспекты*. — Тверь: Триада; 2013. — 78 с. [Chernin VV. *Simbiotnoe pishchevarenie cheloveka. Fiziologiya. Klinika, diagnostika i lechenie ego narushenii. Novye aspekty*. Tver': Triada; 2013. 78 p. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вахрушев Яков Максимович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ и МЗ УР, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России
 Адрес: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, тел.: +7 (3412) 45-20-06, e-mail: melkaya_kaya@mail.ru,
 SPIN-код: 1286-8503, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4634-2658>

Лукашевич Анна Павловна, очный аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России
 Адрес: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, тел.: +7 (3412) 45-20-06, e-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru,
 SPIN-код: 2333-8102, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9424-6316>

Горбунов Александр Юрьевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России
 Адрес: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, тел.: +7 (3412) 45-20-06, e-mail: gor-a1976@yandex.ru,
 SPIN-код: 4836-8883, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9940-5259>

Пенкина Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России
 Адрес: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, тел.: +7 (3412) 45-20-06, e-mail: penkina_ia@mail.ru,
 SPIN-код: 3217-2445, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0268-0236>