



РОЛЬ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ДИАРЕИ

Крумс Л. М., Губина А. В., Парфенов А. И., Сильвестрова С. Ю.

ГУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Крумс Лариса Михайловна
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86
Тел.: 8 (495) 304-30-78
E-mail: gastroenter@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Целью исследования являлось изучение роли желчных кислот в патогенезе хронической диареи у больных с резекцией тонкой кишки, постхолецистэктомическим синдромом, синдромом раздраженного кишечника. Установлено, что наибольшие потери желчных кислот с калом отмечаются у больных с обширной резекцией тонкой кишки, включая подвздошную. Содержание желчных кислот в суточном кале у больных с постхолецистэктомическим синдромом более чем в 3 раза превышает показатели, отмеченные у здоровых лиц. У больных СРК содержание желчных кислот в кале не превышало нормы. Эффективными средствами в лечении холагенной диареи (вызываемой желчными кислотами) являются энтеросорбенты.

Ключевые слова: холагенная диарея; фактор роста фибробластов (FGF) 19; реабсорбция желчных кислот.

SUMMARY

Chronic diarrhea syndrome results from excess colonic bile acids. Fibroblast growth factor 19 (FGF19), produced in the ileum is response to bile acid absorption, regulates hepatic bile acids synthesis. Bile acid malabsorption can be found in various gastrointestinal conditions: the greatest losses bile acids with excrements were marked at patients with surgical resection of terminal ileum. The maintenance in daily colonic excess bile at patients with postcholecystectomy exceed more than in three times the indicators noted at control subjects, but at the patients with irritable bowel syndrome did not exceed the norm. Effective remedies in treatment chologenic diarrhea were bile acid sequestran.

Keywords: Chologenic diarrhea; fibroblast growth factor 19; reabsorption of bile acids.

Хроническая постоянная или рецидивирующая диарея является одним из частых симптомов при заболеваниях органов пищеварения. Патогенетические механизмы диареи при различных заболеваниях имеют много общего. В итоге любая диарея — это нарушение транспорта воды и электролитов в пищеварительном тракте. В настоящее время выделяют следующие механизмы диареи: кишечная гиперсекреция, увеличение осмотического давления в полости кишечника, ускорение транзита кишечного содержимого, кишечная гиперэкссудация. Гиперсекреция в разной степени встречается при любых видах диарей.

Одной из главных причин неинфекционной секреторной диареи являются желчные кислоты (ЖК), которые приводят к стимуляции секреторного процесса. Секреторный эффект осуществляется через передаточный стимулятор — циклическую 3¹ 5¹-АМФ. В результате увеличивается объем секретуемой воды и электролитов, особенно натрия [1–3].

Особый интерес представляет роль ЖК в патогенезе хронических диарей при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. В организме человека ЖК совершают постоянный кругооборот. В проксимальных отделах тонкой кишки ЖК участвуют в переваривании и всасывании липидов. В дистальных отделах — в терминальном отделе

подвздошной кишки — имеется специфическая, активная транспортная система, с помощью которой осуществляется всасывание самих ЖК [4; 5]. В процессе реабсорбции ЖК важную роль имеет интестинальный гормон: фактор роста фибробластов (FGF 19), который вырабатывается в подвздошной кишке и так же, как и тест Se (НСАТ) — селенохохолитаурин — отражает синтез ЖК в печени [3; 6; 7; 9; 10]. Между FGF 19 и Se (НСАТ) тестом имеется обратная зависимость [6; 11]. У здорового человека почти 95% ЖК реабсорбируются за каждый кругооборот и только 5% теряются с калом. Установлено, что при дефектах FGF 19 реабсорбция ЖК уменьшается. При этом возрастает фактор Se (НСАТ), отражающий усиление синтеза ЖК в печени. В результате количество ЖК, вырабатываемых печенью и подлежащих реабсорбции, возрастает, а обратное всасывание их резко снижено [6]. Большая часть неабсорбированных ЖК поступает в толстую кишку, вызывая диарею [1; 2; 12; 13]. Известно, что существует причинная зависимость обильных водянистых поносов у больных с резекцией подвздошной кишки от действия ЖК. Таким образом, снижение всасывания ЖК компенсируется за счет усиления их синтеза в печени.

Если патогенез диареи при резекции тонкой кишки достаточно полно изучен, то холагенная диарея, связанная с патологией билиарной системы, не нашла своего отражения в литературе. Наибольшие изменения следует ожидать при постхолецистэктомическом синдроме [14–16], а также при различных функциональных дискинезиях, гипомоторике желчного пузыря, связанными с анатомическими изменениями (перетяжка желчного пузыря, изогнутая форма, застойные явления). Чаще всего холагенная диарея развивается у больных, перенесших холецистэктомию. Для связывания избытка ЖК применяются энтеросорбенты [2; 4; 15].

Целью настоящей работы явилось изучение роли ЖК в патогенезе хронической диареи у больных с синдромом короткой тонкой кишки (СКТК), постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС) и синдромом раздраженного кишечника (СРК).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 35 больных, находившихся на лечении в отделении патологии кишечника Центрального научно-исследовательского института с 2009 по 2011 год. Из них 19 женщин (54,3%) и 16 мужчин (45,7%). Средний возраст больных составил $58 \pm 10,6$ года. Группу сравнения составили 10 практически здоровых лиц.

В первую группу вошли 11 больных с резекцией тонкой кишки. При сборе анамнеза особое внимание уделялось связи появления хронической диареи с оперативным вмешательством, длительностью послеоперационного периода, объемом оперативного вмешательства, отделом и размерами резецированного участка.

Во второй группе больных рассматривалась связь диареи с холецистэктомией, а также зависимости от влияния характера питания. Больные с СРК составили третью группу. Диагноз СРК устанавливался с учетом требований Римских критериев III.

Определение суточного количества ЖК в кале проводилось спектрофотометрическим ферментным методом. В спиртовом экстракте из образцов кала весом 1–1,5 г ферментным методом определяли концентрации ЖК (*Randox*, Великобритания) с последующим расчетом их суточной экскреции с учетом количества каловых масс в сутки.

Исследование проводилось в динамике до и после лечения.

Математическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ *Windows Statistica 6.0* (*StatSoft Inc.*, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех больных при поступлении отмечалась водянистая диарея, длящаяся свыше 30 дней. Характерным признаком присутствия повышенного содержания ЖК в кале являлась ярко-желтая или зеленоватая его окраска, патологических примесей в виде крови и слизи отмечено не было. Часто больные жаловались на чувство жжения в заднем проходе после стула. Другими симптомами являлись боли

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ			
Диагноз	Количество больных		Средний возраст больных
Синдром короткой тонкой кишки (СКТК)	11	муж. — 4	$51,2 \pm 3,7$
		жен. — 7	
Постхолецистэктомический синдром (ПХЭС)	13	муж — 6	$58,9 \pm 6,5$
		жен. — 7	
Синдром раздраженного кишечника (СРК)	11	муж. — 6	$29,3 \pm 4,8$
		жен. — 5	

в правом подреберье и /или в правой подвздошной области. Однако объем и характер каловых масс, а также консистенция стула отличалась в различных группах больных (табл. 2).

Из таблицы видно, что полифекалия отмечалась у больных с синдромом короткой тонкой кишки и при постхолецистэктомическом синдроме.

Клиническая характеристика обследуемых групп больных представлена в табл. 3.

В таблице показано, что у больных при ПХЭС типичная локализация болей — правое подреберье, эпигастральная область (87,5% больных). Боли имели четкую связь с приемом пищи, возникали через 30–40 минут после еды, сопровождались отрыжкой, тошнотой, горечью во рту, чувством жжения в заднем проходе после дефекации. У больных с СКТК болевой синдром не имел четкой локализации, боли одинаково часто встречались в правой и левой подвздошной области, в околопупочной области. Чаще отмечались связь с актом дефекации и уменьшение болевого синдрома после него. На первое место в этой группе больных выходит синдром нарушенного всасывания (СНВ). СНВ 1-й степени тяжести отмечался у 93,7% больных с объемом резекции

до 100 см, у больных с обширной резекцией тонкой кишки диагностирован СНВ 2–3-й степени.

У здоровых лиц ежедневная потеря ЖК с фекалиями составляла от 100–200 мг. Определение количества ЖК в кале за сутки проводилось больных в различных группах до лечения (рис. 1).

Установлено, что наибольшее повышение содержания в кале ЖК выявлено в группе у больных с диагнозом СКТК, перенесших в анамнезе резекцию подвздошной кишки. В зависимости от объема оперативного вмешательства больные разделены на подгруппы: обширная резекция тонкой кишки более 100 см, включая подвздошную кишку, и резекция тонкой кишки менее 100 см.

Наиболее выраженное повышение ЖК в кале за сутки отмечено у больных СКТК с резекцией более 100 сантиметров тонкой кишки. Средние значения их составляли $2250,7 \pm 685,3$ мг/сут. Имели значение и сроки после проведенного оперативного вмешательства. Максимальное повышение ЖК в кале было

Таблица 2

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАРЕИ У БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ				
		СКТК	СРК	ПХЭС
Масса кала за сутки (грамм)		978,7 ± 78,6	345,8 ± 34,9	587,5 ± 59,1
Консистенция кала (Бристольская шкала форм кала) (количество больных, %)	Тип 6	34,7	87,4	91,3
	Тип 7	75,3	12,6	8,7
Цвет каловых масс (количество больных, %)	Коричневый	22,6	49,2	12,8
	Зеленоватый	37,8	47,7	43,1
	Желтый	39,6	4,1	44,1

Таблица 3

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ				
Клинические симптомы		СКТК (количество больных, %)	СРК (количество больных, %)	ПХЭС (количество больных, %)
Болевой синдром	правое подреберье	23,2	16,7	79,2
	правая и левая подвздошная область	47,9	35,8	8,9
	околопупочная область	30,3	49,1	10,1
Метеоризм		78,1	27,5	43,1
Диспепсический синдром		38,9	11,8	67,2
Синдром нарушенного всасывания (СНВ)	1-я степень	18,1	0	0
	2-я степень	26,5	0	0
	3-я степень	10,7	0	0

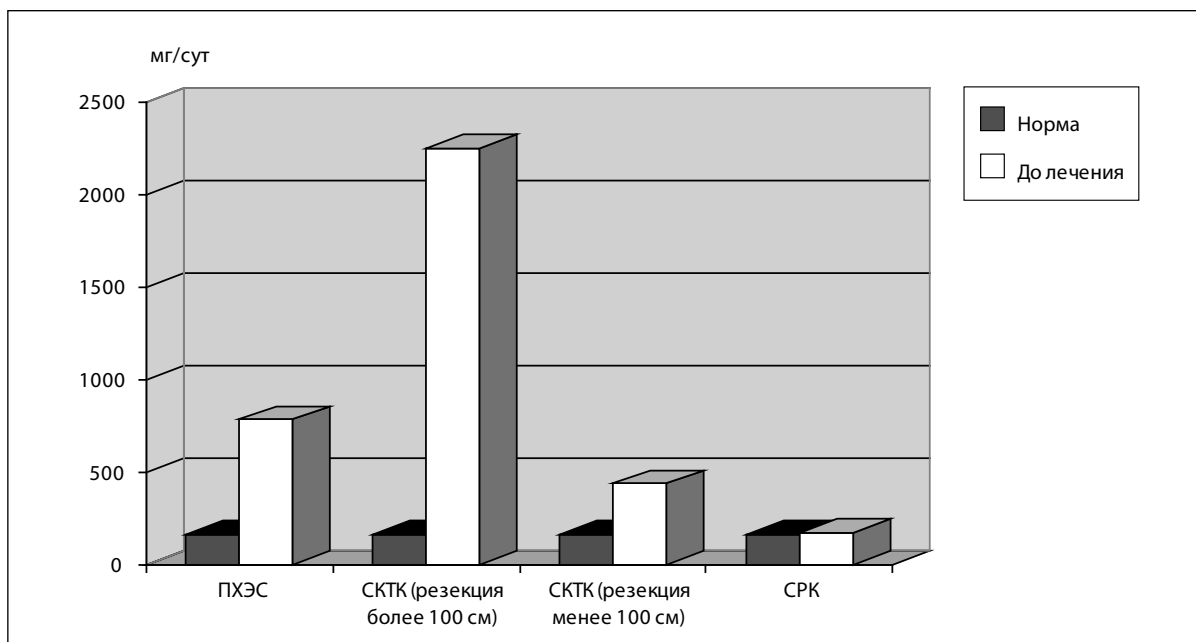


Рис. 1. Содержание желчных кислот в кале за сутки (мг/сут) у больных в исследуемых группах до лечения

выявлено у больных в сроки до трех лет после операции. В этой группе больных максимальные цифры ЖК в кале за сутки составляли в среднем $3170,7 \pm 890,1$ мг/сутки.

В группе больных с ПХЭС среднее содержание ЖК в кале превышало норму, составляя в среднем за сутки $786,4 \pm 103,7$ мг/сутки.

У больных с СРК исходные показатели уровня ЖК в кале находились в пределах нормы (средние данные $72,1 \pm 9,7$ мг/сутки).

В комплексную терапию обследованных больных включались адсорбенты, вяжущие препараты (белая глина, карбонат кальция, дерматол).

Количество ЖК в кале за сутки после лечения представлено на рис. 2. У больных с обширной резекцией тонкой кишки к концу курса лечения сохранялось значительное повышение содержания ЖК в кале, однако отмечалась тенденция к их снижению.

У больных с ПХЭС после окончания лечения количество ЖК достоверно снижалось до $630,7 \pm 104,7$ мг/сутки (против $786,4 \pm 103,7$ мг/сутки до лечения). У больных СРК после лечения потери ЖК с калом практически не изменялись.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В организме человека ЖК совершают постоянный кругооборот. В проксимальных отделах тонкой кишки ЖК выполняют свою основную функцию. Важным звеном в этом процессе является образование смешанных мицелл, обеспечивающих растворимость жирных кислот и моноглицеридов, их транспорт к слизистой оболочке кишечника и всасывание [1; 4; 5]. В дистальных отделах тонкой кишки происходят превращения самих ЖК.

Основное место всасывания ЖК — терминальный отдел подвздошной кишки, где имеется специфическая, активная транспортная система. В активном транспорте ЖК большое значение принадлежит фактору роста фибробластов FGF 19. При его недостатке реабсорбция ЖК резко снижается. Одновременно со снижением FGF 19 повышается продукция ЖК печенью, отражаемая повышением теста Se (HCAT). Синтезируемые ЖК ввиду дефицита FGF19 не успевают абсорбироваться, поступают в толстую кишку, что приводит к развитию диареи [5–7].

По результатам проведенных исследований, наибольшие потери ЖК с калом имели место у больных с обширной резекцией тонкой кишки, включая подвздошную, что совпадает с результатами других авторов [9; 12]. Kurien и соавт. [17] полагают, что описанный механизм диареи встречается и у больных с терминальным илеитом. В наших исследованиях значительные суточные потери ЖК наблюдались также в группе больных с ПСЭХ, что соответствует результатам, представленным в незначительном числе работ зарубежных авторов, полагающих, что диарея при ПСЭХ связана с нарушением реабсорбции ЖК в связи с дефицитом FGF19 [15–18]. Так, M. Fisher и соавт. [20] сообщают, что из 100 больных, перенесших лапароскопическую холецистэктомию, у 17, то есть в 17% случаев, возникла диарея, чаще у женщин в возрасте до 50 лет с избыточным весом до проведенной операции. У больных СРК, по нашим результатам, суточные потери ЖК не превышали показателей, наблюдаемых в норме. Однако, по данным некоторых зарубежных авторов, повышенные потери ЖК с калом у больных СРК отмечены в 30% случаев [6; 18; 19]. Возможно, указанное расхождение обусловлено малым числом наблюдений в нашей

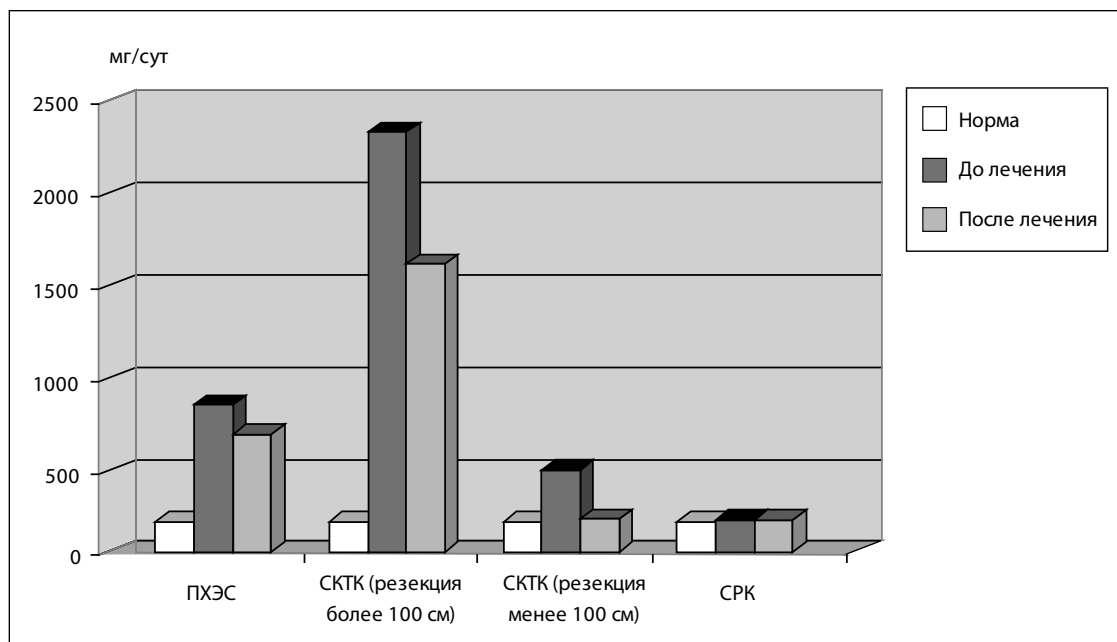


Рис. 2. Динамика содержания желчных кислот в кале за сутки (мг/сут) у больных в исследуемых группах под влиянием лечения

работе. Увеличение желчеотделения (холерез) после холецистэктомии у больных ПСЭХ отмечено и А. А. Ильченко [20]. Развитие диареи у обследованных больных, сопровождающееся высокими потерями ЖК с калом, нормализация стула

под влиянием вяжущих препаратов при одновременном снижении фекальных потерь ЖК позволяют выделить холагенную диарею из числа гиперсекреторных диарей как самостоятельную нозологическую форму.

ВЫВОДЫ

1. Высокие потери ЖК с калом отмечались у двух третей больных с обширной резекцией тонкой кишки, составляя в среднем $2250,7 \pm 685,3$ мг/сутки.
2. Значительные потери ЖК наблюдались у большинства 87,9% больных с постхолецистэктомическим синдромом (средние значения $786 \pm 103,7$ мг/сутки).

3. У больных с синдромом раздраженного кишечника содержание ЖК в кале не превышало нормальных показателей.

4. В лечении холагенной диареи эффективными препаратами являются средства, связывающие избыток ЖК в толстой кишке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крумс Л. М. Хроническая диарея: патогенез и лечение // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 4. — С. 84–87.
2. Парфенов А. И. Боль в правой подвздошной области и нарушение энтерогапатической циркуляции желчных кислот // Болезни илеоцекальной области / А. И. Парфенов. — М.: Анахарсис, 2005. — 265 с.
3. Gohnston G., Nolan H., Pattni S. S., Walter J. R. New insights in to bile acid malabsorption // Cur. Gastroenterology. — 2011. — Vol. 13. — P. 418–425.
4. Парфенов А. И., Крумс Л. М., Лычкова А. Э., Полева Н. И. Холагенная диарея // Тер. арх. — 2007. — Т. 10, № 1. — С. 28–33.
5. Бехтерева Н. П. Физиология всасывания. — М.: Наука, 1977. — С. 392–396.
6. Walters J. R. Deficit primary bile acid diarrhea: making the diagnosis and recognizing the disorders // Exp. Rev. Gastroenterol., Hepatol. — 2010. — Vol. 4, № 5. — P. 561–567.
7. Westergaard H. Bile Acid malabsorption // Med Wieku Rozwoj. — 2006. — Vol. 10, № 2. — P. 563–572.
8. Besnard P., Landrier J. F., Grober J., Niot I. Is the ileal bile acid-binding protein (I-BABP) gene involved in cholesterol homeostasis? // Med. Sci. (Paris). — 2004. — Vol. 20, № 1. — P. 73–77.
9. Binder H. J. Causes of chronic diarrhea // NEJM. — 2006. — Vol. 355. — P. 236–239.
10. Kir S., Beddow S. A., Samuel V. T. et al. FGF 19 as a postprandial insulin independent activator of hepatic protein and glycogen // Science. — 2011. — Vol. 331, № 6024. — P. 1621–1624.
11. Robb B. W., Matthews J. B. Bile salt diarrhea // Department of Surgery, University of Cincinnati, OH 45267–0558, USA. — 2005. — Vol. 40. — P. 240–243.
12. Walters J. R., Pattni S. S. Managing bile acid diarrhea // Therap Adv Gastroenterol. — 2010. — Vol. 3, № 6. — P. 349–57.
13. Farthing M. J. Diarrhoea: a significant world wide problem // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2000. — Vol. 14. — P. 65–69.
14. Pattni S., Walter G. R. Resent ad vans in investigation of bile acid malabsorption // Br. Med. Bull. — 2009. — Vol. 92. — P. 79–93.
15. Dantly T., Anna I. Clinical injury postcholecistectomy diarrhea. What relieves it? // J. Fam. Pract. — 2011. — Vol. 60, № 10. — 632 p.
16. Sauter J. H., Moussavian A. S., Meuer J. et al. Bowel habits and bile acid malabsorption in the months after colecistectomy // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 17. — P. 1732–1735.
17. Kurien M., Evans K. E., Leeds J. S. et al. Bile acid malabsorption: An under-investigated differential diagnosis in patients presenting with diarrhea predominant irritable bowel syndrome type symptoms // Scand. J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 46. — P. 818–822.
18. Walters G. R., Taslem A. M., Omer O. S. et al. A new mexanism for bile acid diarrhea — defektive feed inhibition of bile acid biosintesis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 17. — P. 1189–1194.
19. Hofman A. F. Chronic diarrhea caused by idiopathic bile acid mflab-sorption: an explanation at last // Expert Rev. Gastroenterol., Hepatol-ogy. — 2009, № 3. — P. 461–464.
20. Fisher M., Spiliadis D. C., Tong L. K. Diarrhea after laparoscopic chole-cystectomy: incidence and main determinations // Anz. G. Surgery. — 2008. — Vol. 78, № 6. — P. 482–486.
21. Ильченко А. А. Заболевания желчного пузыря и желчных пу-тей. — М.: Анахарсис, 2006. — 447 с.