Метаболизм желчных кислот и их роль в развитии хологенной диареи

Л. Х. Индейкина, А. И. Парфёнов, Л. М. Крумс, Е. А. Сабельникова, С. Ю. Сильвестрова, А. В. Петраков

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: изучить патогенез хронической диареи у пациентов с синдромом короткой тонкой кишки (СКТК) после резекции тонкой кишки, с постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС), синдромом раздраженного кишечника (СРК).

Материалы и методы. Обследованы 35 больных с СКТК после резекции тонкой кишки, с ПХЭС и СРК. У всех больных определяли суточное содержание желчных кислот (ЖК) в кале до и после лечения. В комплексную терапию включали антибактериальные препараты (Интетрикс, метронидазол) а также адсорбенты, вяжущие средства (белую глину, карбонат кальция, субгаллат висмута, гидрогель метилкремниевой кислоты).

Результаты. У всех обследованных пациентов была диарея. Наиболее высокие потери ЖК с калом за сутки отмечали у больных с СКТК, особенно после обширной резекции подвздошной кишки. В группе больных с ПХЭС содержание ЖК в кале также превышало норму. У пациентов с СРК исходные уровни ЖК в кале находились в пределах нормативных значений. В результате лечения у всех больных были достигнуты уменьшение диареи и снижение потерь ЖК с калом разной степени.

Заключение. ЖК играют важную роль в патогенезе диареи у больных с СКТК и ПХЭС. В лечении хологенной диареи эффективными являются вяжущие средства, адсорбенты.

Ключевые слова: хологенная диарея, желчные кислоты, синдром короткой тонкой кишки, холецистэктомия, синдром раздраженного кишечника.

Bile Acids: Metabolism and Role in Cholerrheic Diarrhea

L. Kh. Indeikina, A. I. Parfenov, L. M. Krums, E. A. Sabelnikova, S. Iu. Silvestrova, A. V. Petrakov

Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare

Study Objective: To evaluate the pathogenesis of chronic diarrhea in patients with a short small intestine who have undergone resection of the small intestine, in patients with postcholecystectomy syndrome (PCS) and in those who have irritable bowel syndrome (IBS).

Materials and Methods: Overall, we examined 35 patients. They included patients with a short small intestine who have undergone resection of the small intestine and patients who had PCS or IBS. In all patients, daily fecal bile-acid (BA) excretion was measured before and after treatment. A combination treatment included antibiotics (Intetrix and metronidazole), adsorbents, and astringents (white clay, calcium carbonate, bismuth subgallate, and methylsiliconic acid hydrogel).

Study Results: All study participants suffered from diarrhea. The highest daily fecal BA excretion was seen in patients with a short small intestine, especially in those who had undergone extensive ileum resection. In patients with PCS, fecal BA excretion was also above normal levels. In patients with IBS, initial fecal BA excretion was below the upper limit of normal. In all patients, the study treatment helped improve diarrhea and reduce fecal BA excretion, but the magnitude of these changes was different.

Conclusion: In patients with a short small intestine and PCS, bile acids play an important role in the pathogenesis of diarrhea. Effective treatments are antibacterial agents and adsorbents.

Keywords: cholerrheic diarrhea, bile acids, short small intestine, cholecystectomy, irritable bowel syndrome.

Периодическая диарея является одним из постоянных симптомов хронических заболеваний кишечника. Патогенетические механизмы возникновения и развития хронических диарей при них имеют много общего. Любая диарея — это клиническое проявление нарушения транспорта воды и электролитов в пищеварительном тракте. Подобные нарушения возникают вследствие расстройства пищеварения, всасывания и секреции. При этом тонкую и толстую кишку необходимо рассматривать как единую физиологическую единицу. Согласно современным представлениям, выделяют четыре механизма патогенеза диареи: кишечную гиперсекрецию, повышение осмотического давления в полости кишечника, нарушение транзита кишечного содержимого и кишечную гиперэкссудацию [1].

Кишечная гиперсекреция обусловливается нарушением электролитного транспорта в кишечнике. В тонкой и толстой кишке вода и электролиты всасываются и секретируются эпителиальными клетками. Эпителий ворсин ответственен за всасывание ионов натрия, хлора и воды. В эпителии крипт происходит их секреция. Соотношение абсорбции и секреции определяется суммарными потоками энтероцитов. Они регулируются нейроэндокринными медиаторами, гормонами, циркулирующими в кровотоке или высвобождающимися в кишке.

Важную роль в развитии секреторной диареи играют желчные кислоты (ЖК), жирные кислоты с длинной углеродной цепью; микроорганизмы, заселяющие тонкую кишку; различные желудочно-кишечные гормоны. Все эти факторы приводят к стимуляции секреторного процесса при нали-

Индейкина Лилия Хасанбековна *— младший научный сотрудник отделения невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: lilia07.75@mail.ru*

Крумс Лариса Матисовна *— д. м. н., старший научный сотрудник отделения невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: Krums1932@gmail.com*

Парфёнов Асфольд Иванович *— д. м. н., профессор, заведующий отделом патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: asfold@mail.ru*

Петраков Александр Васильевич *— к. х. н., заведующий лабораторией лекарственного метаболизма ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: a.petrakov@mknc.ru*

Сабельникова Елена Анатольевна *— д. м. н., заведующая отделением невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: e.sabelnikova@mknc.ru*

Сильвестрова Светлана Юрьевна *— к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории лекарственного метаболизма ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: syusilvestrova@yandex.ru*

чии нарушенного всасывания или даже без изменения его. Секреторный эффект производится через передаточный медиатор — циклический $3^1 5^1$-АМФ [1, 2, 4]. ЖК, жирные кислоты, многие гормоны, бактериальные токсины повышают активность аденилциклазы в кишечной стенке с образованием циклического АМФ. В результате увеличивается объем секретируемой воды и электролитов, главным образом натрия.

ЖК, экскретируемые печенью в составе желчи в просвет ЖКТ, в проксимальных отделах тонкой кишки участвуют в переваривании и всасывании липидов, жирорастворимых витаминов, солей кальция. Важным звеном в этих процессах является образование смешанных мицелл, обеспечивающих растворимость жирных кислот и моноглицеридов, их транспорт к слизистой оболочке кишечника и всасывание. В дистальных отделах тонкой кишки происходят превращения самих ЖК. При участии кишечных бактерий — энтерококков, бактероидов, клостридий — осуществляется частичная деконъюгация, происходит 7α-дегидроксилирование с образованием вторичных производных. Метаболическая активность присуща также бифидобактериям и бактероидам, облигатным анаэробам — основным представителям флоры толстой кишки.

У здорового человека только 5% ЖК теряются с калом, остальные 95% реабсорбируются и вновь поступают в печень. Основное физиологическое место всасывания ЖК — терминальный отдел подвздошной кишки, где имеется специфическая активная транспортная система [9].

За последние годы в литературе появилось много работ, освещающих механизм всасывания ЖК и их мальабсорбцию, результатом которой становится диарея [1–3, 9, 11]. В условиях физиологической нормы в подвздошной кишке под влиянием кишечной микрофлоры происходит деконъюгация ЖК, которые с током иона натрия проникают в илеоцит. Под действием вторичной литохолевой кислоты в илеоците происходит активация рецептора FXR, который захватывает интестинальный гормон — фактор роста фибробластов 19 (Fibroblast growth factor — FGF-19) [4, 6, 7, 11]. Последний, в свою очередь, захватывает деконъюгированные ЖК и через систему портальной вены доставляет их в гепатоцит. При достаточном количестве интестинального гормона FGF-19, достигающего печени, тормозится синтез ЖК. При дефиците FGF-19 значительно меньше ЖК абсорбируется в илеоците и достигает гепатоцита. Недостаток FGF-19 через сигнальную систему активирует синтез новых ЖК. При этом количество ЖК, поступающих в тонкую кишку, возрастает, в то время как реабсорбция их в илеоците снижена [7, 9]. Возникает мальабсорбция ЖК, и бóльшая часть их, поступая в толстую кишку, вызывает диарею [1–3, 8–10, 12].

Высокочувствительным методом оценки биосинтеза ЖК является определение содержания в сыворотке крови 7α-гидрокси-4-холестена-3-1 (С4) — маркера превращения ЖК из холестерина. Данный метод обеспечивает очень надежные и легко воспроизводимые результаты количественной оценки синтеза ЖК в малых объемах крови [5, 13]. Наиболее доступный и достаточно достоверный способ оценки синтеза ЖК — определение их суточных потерь с калом.

Цель исследования: изучить патогенез хронической диареи у больных с синдромом короткой тонкой кишки (СКТК) после резекции тонкой кишки, с постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС) и с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 35 больных, находившихся на лечении в отделении патологии кишечника Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии с 2011 по 2013 г.: 19 (54,3%) женщин и 16 (45,7%) мужчин. Средний возраст больных составил 58 ± 10,6 года. Были обследованы 11 больных с СКТК, которых разделили на две подгруппы: с резекцией более 100 см тонкой кишки и с резекцией менее 100 см, — а также 13 больных после лапароскопической холецистэктомии и 11 пациентов с СРК.

Суточное количество ЖК в кале определяли спектрофотометрическим ферментным методом до и после лечения.

В комплексную терапию участников исследования включали антибактериальные препараты (Интетрикс, метронидазол), а также адсорбенты, вяжущие средства (белую глину, карбонат кальция, субгаллат висмута, гидрогель метилкремниевой кислоты).

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Windows Statistica 6.0 StatSoft Inc. (США). Достоверность полученных результатов определяли при помощи t-критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех больных при поступлении была водянистая диарея, длившаяся свыше 14 дней. Наиболее выраженная обильная водная диарея наблюдалась при обширной резекции подвздошной кишки. Характерным признаком повышенного содержания ЖК в кале являлась его ярко-желтая или зеленоватая окраска. Патологических примесей в виде крови и слизи не отмечено. Другим характерным симптомом были боли в правом подреберье и/или в правой подвздошной области. Полифекалию фиксировали у больных с СКТК и у некоторых пациентов после холецистэктомии.

У больных с ПХЭС типичная локализация болей — правое подреберье, эпигастральная область (87,5% случаев). Боли имели четкую связь с приемом пищи, возникали через 30–40 минут после еды, сопровождались отрыжкой, тошнотой, горечью во рту.

У пациентов с СКТК болевой синдром не имел четкой локализации, боли одинаково часто встречались в правой и левой подвздошной области, в околопупочной зоне. Они чаще были связаны с актом дефекации и уменьшались после него. Участники этой группы в большинстве случаев страдали синдромом нарушенного всасывания (СНВ). СНВ I степени отмечали у 93,7% больных с объемом резекции до 100 см; у больных с обширной резекцией тонкой кишки был диагностирован СНВ II–III степени.

Часто у обследованных больных возникало чувство жжения в прямой кишке. При проведении колоноскопии в просвете толстой кишки определялось значительное количество желчи.

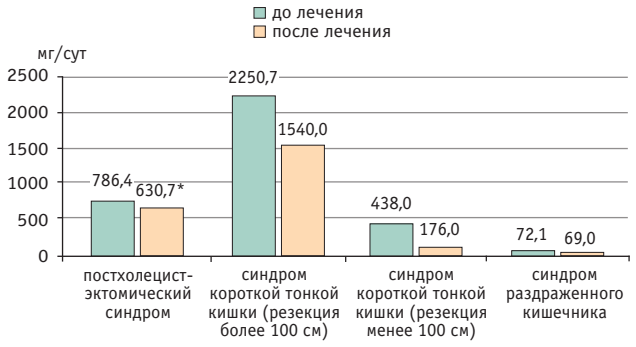
В норме ежедневная потеря ЖК с фекалиями составляет примерно 200–400 мг. Количество ЖК в кале за сутки у обследованных больных до и после лечения представлено на *рисунке*.

Наибольшее повышение содержания ЖК в кале выявлено у больных с СКТК: средний показатель в этой группе составил 2250,7 ± 685,3 мг/сут. Повышение было особенно выраженным при резекции более 100 см подвздошной кишки. Имели значение и сроки после проведенного оперативного вмешательства. Максимальное повышение уровней ЖК в кале было обнаружено у пациентов в сроки до 3 лет после операции: в среднем до 3170,7 ± 890,1 мг/сут.

У больных с ПХЭС среднее значение исследуемого маркера составило 786,4 ± 103,7 мг/сут.

В группе с СРК исходные уровни ЖК в кале не превышали норму — 72,1 ± 9,7 мг/сут.

Рис. Содержание желчных кислот в кале за сутки у обследованных больных.
** Отличие от исходного показателя статистически значимо (p < 0,05)*



К концу курса лечения у больных с обширной резекцией тонкой кишки сохранялось значительно повышенное содержание ЖК в кале, однако наблюдалась тенденция к его снижению, что говорило о необходимости проведения более длительных курсов терапии.

У пациентов с ПХЭС показатели ЖК статистически значимо снизились до значений, близких к нормальным: 630,7 ± 104,7 мг/сут против исходных 786,4 ± 103,7 мг/сут. В группе с СРК после лечения содержание ЖК в кале существенно не изменилось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что наиболее выраженной причиной расстройства энтерогепатической циркуляции ЖК и развития хологенной диареи является резекция подвздошной кишки. Основное место всасывания ЖК — терминальный отдел подвздошной кишки, где имеется специфическая активная транспортная система. В активном транспорте ЖК большое значение имеет FGF-19. При его недостатке реабсорбция ЖК резко снижается. Одновременно с уменьшением содержания FGF-19 повышается продукция ЖК печенью. Синтезируемые ЖК ввиду дефицита FGF-19 не успевают абсорбироваться и поступают в толстую кишку [9]. Фекальные потери ЖК значительно возрастают и становятся причиной гиперсекреции и развития водной диареи.

Желчная, или хологенная, диарея характерна при частичной резекции подвздошной кишки (менее 100 см). В этом случае дефицит ЖК, необходимых для всасывания липидов, покрывается за счет усиленной компенсаторной выработки их в печени. При более обширных (более 100 см) резекциях подвздошной кишки постепенно развивается абсолютная недостаточность ЖК вследствие прерванной энтерогепатической циркуляции, что является причиной стеатореи.

Хологенная диарея после холецистэктомии возникает вследствие асинхронности поступления пищи и желчи в просвет тонкой кишки. Желчь поступает в просвет кишки не только в момент пищеварения, но и во внепищеварительный период. Избыток ЖК, не успевающих реабсорбироваться в подвздошной кишке, вызывает диарею. Имеет значение и ускорение моторной функции тонкой кишки под влиянием ЖК. Нередко в таких случаях возникают боли в правой подвздошной области, при колоноскопии обнаруживается наличие желчи в слепой кишке.

В литературе имеются сведения о нарушении реабсорбции ЖК у больных с СРК [10], но в нашем исследовании потери ЖК с калом у этой категории больных не превышали нормальных показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Наибольшие потери желчных кислот (ЖК) с калом выявлены у больных с синдромом короткой тонкой кишки после резекции тонкой кишки. Особенно высокое содержание ЖК в кале (в среднем 2250,7 ± 685,3 мг/сут) зафиксировано у пациентов после резекции более 100 см подвздошной кишки.
2. Значительные потери ЖК наблюдались у большинства (87,9%) больных после холецистэктомии (среднее значение — 786 ± 103,7 мг/сут).
3. У пациентов с синдромом раздраженного кишечника исходное содержание ЖК в кале не превышало норму.
4. В лечении хологенной диареи важную роль играют адсорбенты и вяжущие препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Парфенов А. И. Боль в правой подвздошной области и нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот // Болезни илеоцекальной области / Под ред. А. И. Парфенова. М.: Анахарсис, 2003. 200 с.*
2. *Парфенов А. И., Крумс Л. М., Лычкова А. Э., Полева Н. И. Хологенная диарея // Терапевт. арх. 2007. Т. 10. № 1. С. 28–33.*
3. *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. N 1. P. 73–77.*
4. *Binder H. J. Causes of chronic diarrhea // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. N 3. P. 236–239.*
5. *Brydon W. G., Nyhlin H., Eastwood M. A., Merrick M. V. Serum 7 alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one and selenohomocholyltaurine (SeHCAT) whole body retention in the assessment of bile acid induced diarrhea // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1996. Vol. 8. N 2. P. 117–123.*
6. *Dantley T., St. Anna L. Clinical injury. Postcholecystectomy diarrhea: what relives it? // J. Fam. Pract. 2011. Vol. 60. N 10. P. 635–636.*
7. *Johnston I., Nolan J., Pattni S. S., Walters J. R. F. New insights into bile acid malabsorption // Cur. Gastroenterol. Rep. 2011. Vol. 13. N 5. P. 418–425.*
8. *Kurien M., Evans K. E., Leeds J. S., Hopper A. D. 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. N 7–8. P. 818–822.*
9. *Pattni S. S., Walters J. R. F. Resent advances in the understanding of bile acid malabsorption // Br. Med. Bull. 2009. Vol. 92. N 1. P. 79–93.*
10. *Sauter G. H., Münzing W., von Ritter C., Paumgartner G. Bile acid malabsorption as a cause of chronic diarrhea: diagnostic value of 7 alpha-hydroxy 4-cholesten-3-one in serum // Dig. Dis. Sci. 1999. Vol. 44. N 1. P. 14–19.*
11. *Walters J. R. F. Deficit primary bile acid diarrhea: making the diagnosis and recognizing the disorders // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 4. N 5. P. 561–567.*
12. *Walters J. R. F., Pattni S. S. Managing bile acid diarrhea // Therap. Adv. Gastroenterol. 2010. Vol. 3. N 6. P. 349–357.*
13. *Walters J. R. F., Tasleem A. M., Omer O. S., Brydon W. G. et al. A new mexanism for bile acid diarrhea — defective feed inhibition of bile acid biosynthesis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 7. N 11. P. 1189–1194.*

Библиографическая ссылка:
Индейкина Л. Х., Парфёнов А. И., Крумс Л. М., Сабельникова Е. А. и др. Метаболизм желчных кислот и их роль в развитии хологенной диареи // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 2 (103). Часть I. С. 11–13.