



Хологенная диарея: некоторые аспекты патогенеза и лечения

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

Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы

Цель обзора: представить современные взгляды на патогенетические варианты мальабсорбции желчных кислот (ЖК) и частоту выявления хологенной диареи, основанные на данных обзора литературы последних лет.

Основные положения. В статье изложены представления о хологенной диарее как об одном из видов гиперсекреторной диареи. Отмечено, что нарушения энтерогапатической циркуляции ЖК чаще всего встречаются при резекции или поражении терминального отдела подвздошной кишки, где и осуществляются процессы реабсорбции ЖК. Подробно описаны патогенетические механизмы развития мальабсорбции ЖК, клинические симптомы, методы диагностики и лечения хологенной диареи.

Заключение. Хологенная диарея является частой нозологической формой. Дальнейшее изучение ее патогенеза позволит более точно устанавливать диагноз и назначать адекватное лечение. Наиболее чувствительный и специфичный метод диагностики мальабсорбции ЖК — тест SeHCAT. Основными терапевтическими средствами при хологенной диарее являются холестирамин и другие энтеросорбенты.

Ключевые слова: хологенная диарея, мальабсорбция желчных кислот, фактор роста фибробластов 19, энтерогапатическая циркуляция желчных кислот.



Bile Acid Diarrhoea: Some Aspects of Pathogenesis

L. Kh. Indeykina, E. A. Sabelnikoba, L. M. Krums, S. Yu. Silvestrova, A. V. Petrakov, A. I. Parfenov

A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Centre of Moscow Department of Public Health

Objective of the Review: to present the contemporary idea of pathogenic variants of bile acids (BA) malabsorption and the incidence of bile acid diarrhoea based on recent literature references review.

Key Points: The article describes bile acid diarrhoea as one type of hypersecretory diarrhoea. It is noted that dysfunction of enterohepatic bile acid circulation is a common phenomenon in terminal ileum resection or damage where BA are reabsorbed. Pathogenic mechanisms of malabsorption, clinical symptoms, diagnostic methods, and bile acid diarrhoea treatment are described in detail.

Conclusion. Bile acid diarrhoea is a common clinical entity. Further studies of bile acid diarrhoea pathogenesis will allow making a more specific diagnosis and prescribing adequate therapy.

Keywords: bile duct diarrhoea, bile acids malabsorption, fibroblast growth factor-19, enterohepatic bile acid circulation.

Хологенная диарея — секреторная диарея, возникающая в результате избыточного поступления желчных кислот (ЖК) в ободочную кишку вследствие нарушения их обратной реабсорбции в подвздошной кишке. Секреторный эффект ЖК в толстой кишке осуществляется через передаточный механизм — циклический аденозинмонофосфат, под влиянием которого ингибируется всасывание и усиливается секреция воды и электролитов в толстой кишке, что является причиной диареи.

Как известно, ЖК в качестве основного компонента желчи участвуют в расщеплении и абсорбции липидов и жирорастворимых витаминов. Правильное соотношение ЖК и холестерина в желчи предотвращает осаждение холестерина и образование отложений в желчном пузыре. Потеря ЖК повышает риск желчнокаменной болезни. Кроме того, ЖК действуют как сигнальные молекулы, которые регулируют активность метаболических путей липидов и глюкозы [1]. Известно их значительное влияние на двигательные, сенсорные и секреторные функции толстой кишки, а также на состав микрофлоры кишечника [2]. Поскольку механизмы действия ЖК очень сложны, они могут играть

важную роль не только в патогенезе желудочно-кишечных заболеваний, но и в регуляции многих метаболических процессов.

За последние годы в литературе появилось много работ, освещающих механизмы всасывания ЖК и их мальабсорбцию, результатом которой является диарея.

Выделяют три типа мальабсорбции ЖК. Тип 1 исследован давно и встречается при резекции или воспалении подвздошной кишки (болезни Крона и др.) [3, 4]. В условиях физиологической нормы 95% ЖК реабсорбируются в подвздошной кишке и транспортируются обратно в печень. При поражении подвздошной кишки нарушается всасывание ЖК, и они в избытке поступают в толстую кишку, вызывая хологенную диарею.

Обследование 298 пациентов с хронической водянистой диареей показало наличие положительных тестов, характерных для мальабсорбции ЖК, у 15 (51,7%) из 29 человек с болезнью Крона, у 40 (93,0%) из 43 больных после резекции подвздошной кишки, у всех 12 (100%) пациентов после резекции тонкой кишки и у 2 (66,7%) из 3 человек после лучевого поражения тонкой кишки [5].

Индейкина Лилия Хасанбековна — заведующая лабораторией функциональной диагностики кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова» ДЗМ. 111123, Москва ш. Энтузиастов д. 86. E-mail: lilia75.07@mail.ru

Крумс Лариса Михайловна — д. м. н., старший научный сотрудник отделения невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова» ДЗМ. 111123, Москва ш. Энтузиастов д. 86. E-mail: krumsml@gmail.com

Парфёнов Асфольд Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова» ДЗМ. 111123, Москва ш. Энтузиастов д. 86. E-mail: asfold@mail.ru

Петраков Александр Васильевич — к. х. н., заведующий лабораторией лекарственного метаболизма ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова» ДЗМ. 111123, Москва ш. Энтузиастов д. 86. E-mail: a.petrakov@mail.ru

Сабельникова Елена Анатольевна — д. м. н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова» ДЗМ. 111123, Москва ш. Энтузиастов д. 86. E-mail: e.sabelnikova@tknc.ru

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

Наблюдается зависимость выраженности диарейного синдрома от объема резекции тонкой кишки [6]. Избыток ЖК, вторично возникающий вследствие поражения места их всасывания, послужил основанием для названия данного типа хологенной диареи — вторичная. Этот тип наиболее часто встречается и хорошо изучен.

Тип 2 (идиопатический, или первичный) впервые описан E. H Thaysen и L. Pedersen в 1976 г. и получил свое название из-за отсутствия патогистологических признаков поражения подвздошной кишки [7]. Он длительное время считался редким. Однако последние исследования указывают на то, что малое количество больных с данным типом хологенной диареи было обусловлено сложностью ее диагностики. Результаты последних исследований показывают, что среди пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) с диареей более 30% страдают хологенной диареей и ее распространенность может достигать 1% среди жителей Западной Европы [8].

Этиология идиопатической хологенной диареи до настоящего времени остается неясной. Рассматривается несколько ее патофизиологических механизмов. Появились данные, что идиопатический вариант мальабсорбции ЖК связан с быстрым транзитом кишечного содержимого [9, 10]. Другие исследователи считают причиной генетические дефекты регуляции транспорта и синтеза ЖК или молекулярных механизмов, ответственных за эти процессы [11].

Тип 3 — смешанный, включает в себя состояния, при которых также возможно возникновение хологенной диареи: например, перенесенную холецистэктомию, синдром избыточного бактериального роста, панкреатит, микроскопический колит, целиакию и др. [12, 13].

В последние годы активно исследуется и влияние приема гипогликемического препарата метформина на нарушение реабсорбции ЖК вследствие повышения секреции глюкагоноподобного пептида 1, однако эти данные весьма противоречивы, и механизмы такого влияния не до конца изучены [14]. Таким образом, центральным звеном патогенеза хологенной диареи является нарушение энтерогепатической циркуляции ЖК вследствие различных причин.

Известно, что синтез первичных ЖК (холевой и хенодезоксихолевой) происходит в печени из холестерина. Он обеспечивается ферментом 7- α -гидроксилазой, представляющей собой одну из форм цитохрома P450 (P450 7A1 или CYP7A1). В процессе конъюгирования — присоединения ионизированных молекул глицина или таурина к карбоксильной группе ЖК — образуются глициновые и тауриновые конъюгаты ЖК. Выведение ЖК в желчные капилляры в основном происходит с помощью транспортного белка, обозначаемого как насос выведения ЖК (bile salt export pump). Часть ЖК в кишечнике подвергается действию ферментов бактерий, которые отщепляют глицин и таурин, а также гидроксильную группу ЖК, образуя вторичные ЖК. Вторичные ЖК: дезоксихолевая, образующаяся из холевой, и литохолевая, образующаяся из хенодезоксихолевой, — хуже растворяются и медленнее всасываются в кишечнике, чем первичные. В норме небольшая часть не всосавшихся в подвздошной кишке ЖК (около 0,3–0,6 г/сут) выводится из организма с калом. При повышении количества вторичных ЖК в толстой кишке усиливается секреция натрия и воды, и возникает хологенная диарея.

Всасывание в терминальном отделе подвздошной кишки и поступление ЖК в клетки тонкой кишки происходит с помощью как пассивной диффузии, так и апикально-

го натрий-зависимого транспортера ЖК — белка ASBT (apical sodium bile acid transporter), расположенного на энтероците; а в систему воротной вены доставка ЖК осуществляется так называемым органическим переносчиком растворенного вещества (organic solute transporter α/β). В гепатоциты ЖК проникают при участии натрий-зависимого таурохолатного транспортного белка (sodium taurocholate co-transporting polypeptide, NTCP) и белков-транспортеров органических анионов (organic anion transporting polypeptide, OATP) [15]. Эти транспортеры позволяют переносить ЖК из крови в гепатоциты против высокого градиента концентрации и электрического потенциала.

Обеспечение баланса между синтезом, поглощением и экскрецией гепатобилиарных транспортеров жестко регулируется ядерными рецепторами. В энтероцитах и гепатоцитах имеется рецептор (FXR), стимуляция которого в энтероцитах ЖК индуцирует транскрипцию гормона — фактора роста фибробластов 19 (fibroblast growth factor 19, FGF-19) [16, 17]. Данный процесс запускается всеми ЖК, хотя более интенсивно это происходит с помощью хенодезоксихолевой и гликохенодезоксихолевой кислоты. В последующем, высвобождаясь из энтероцита и циркулируя в системе воротной вены, FGF-19 взаимодействует с рецептором FGF-4 на мембране гепатоцитов через косвенную регуляцию постоянного белка эндоплазматического ретикулума klotho- β [18]. В результате этого процесса через белки так называемых малых гетеродимерных партнеров (small heterodimer partner) происходит ингибирование CYP7A1 и подавление синтеза новых ЖК [19]. Одновременно снижаются экспрессия транспортных белков NTCP и OATP в гепатоцитах и активное поглощение ЖК из системы воротной вены.

Нарушения, возникающие на различных этапах регуляции, реабсорбции, синтеза и транспорта ЖК в системе энтерогепатической циркуляции ЖК, могут приводить к возникновению хологенной диареи.

Одним из таких нарушений является дефицит FGF-19, впервые обнаруженный G. R. Walters и соавт. у больных с идиопатическим типом хологенной диареи. Недостаток этого гормона по механизму обратной связи приводит к активации синтеза новых ЖК в печени, увеличению их количества в тонкой кишке и возникновению хологенной диареи [12]. Редким нарушением, приводящим к идиопатической хологенной диарее, считается генетический дефект в белке ASBT, результатом которого становится нарушение реабсорбции ЖК из просвета кишечника в энтероцит [20].

Клиническая картина хологенной диареи характеризуется частым водянистым стулом, сочетается с болью в правых отделах живота, часто в проекции слепой кишки, а также жжением в прямой кишке и заднем проходе [21, 22]. Отсутствие клинических симптомов прогрессирования заболевания, несмотря на его длительность, нередко приводит к ошибочному диагнозу СРК. В *таблице* показаны дифференциально-диагностические признаки хологенной диареи и диареи при СРК.

Для диагностики хологенной диареи разработаны методы выявления мальабсорбции ЖК, но имеются трудности в их воспроизведении, и они не всегда общедоступны [23]. Количественная оценка ЖК в фекалиях трудоемка и требует наличия специально оборудованной лаборатории.

Диагностика мальабсорбции ЖК может производиться с помощью теста SeHCAT, который основан на использовании аналога конъюгированной ЖК (^{75}Se -гомохолиттаурина), проходящего все этапы энтерогепатической циркуляции, потери которого фиксируют через 7 дней после перорального

Таблица

Дифференциально-диагностические признаки хологенной диареи и диареи при синдроме раздраженного кишечника (СРК)

Диагностические критерии	СРК	Хологенная диарея
Тип диареи	Гиперкинетическая	Гиперсекреторная
Характер стула	Жидкий, необильный	Водянистый, обильный, ярко-желтого или зеленоватого оттенка
Время дефекации	В течение дня	В первой половине дня
Связь с эмоциональным фактором	Есть	Нет
Императивные позывы	Есть	Нет
Характер абдоминального синдрома	Без четкой локализации	В проекции слепой кишки или правой половине живота

приема данного вещества с помощью γ -камеры. Сохранение SeHCAT в организме через 7 дней после перорального приема менее 15–10% от исходного указывает на наличие мальабсорбции ЖК. Однако ввиду использования специального дорогостоящего оборудования этот метод не всегда является доступным.

С помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения возможно измерение уровня в сыворотке крови предшественника ЖК — 7 α -гидрокси-4-холестен-3-1 (С4), повышение которого также указывает на усиленный синтез ЖК, характерный для хологенной диареи [13]. Уровень С4 значительно возрастает у пациентов с хологенной диареей с чувствительностью и специфичностью 90% и 79% соответственно. При этом содержание С4 хорошо коррелирует с показателем SeHCAT. С учетом простоты и экономичности исследование уровня С4 является более привлекательным в качестве скринингового теста для диагностики хологенной диареи [24].

Определение концентрации FGF-19 в сыворотке крови иммуноферментным методом может также использоваться как тест для диагностики мальабсорбции ЖК [25]. Ранее проведенные исследования показали, что медианные уровни FGF-19 значительно ниже в группе больных с идиопатической хологенной диареей, чем в контрольной группе (120 пг/мл против 231 пг/мл), а уровень С4 натошак значительно выше, чем в контроле (51 нг/мл против 18 нг/мл), что подтверждает дефицит ингибирования обратной связи гормоном FGF-19, вследствие которого возникают перепроизводство ЖК и хологенная диарея [12].

Для количественного определения ЖК в кале применяется спектрофотометрический ферментный метод. В спиртовом экстракте из образцов кала весом 1–1,5 г ферментным методом определяют концентрацию ЖК с последующим расчетом их суточной экскреции с учетом количества каловых масс в сутки. По данным Л. М. Крумс и соавт., у здоровых лиц потеря ЖК с фекалиями составляет от 100–200 мг/сут. У больных, перенесших резекцию более 100 см подвздошной кишки, средние потери ЖК — 2250,7 \pm 685,3 мг/сут. В группе перенесших холецистэктомию среднее содержание ЖК

в кале также превышало норму и составляло в среднем 786,4 \pm 103,7 мг/сут [21].

В рекомендациях Британского общества гастроэнтерологов и Американской ассоциации гастроэнтерологов в качестве теста на наличие мальабсорбции ЖК предложено эмпирическое назначение секвестранта ЖК холестирамина. Положительный клинический эффект от его применения может свидетельствовать о мальабсорбции [26].

Холестирамин представляет собой синтетическую анионообменную смолу, используемую для абсорбции ЖК в просвете тонкой кишки. Так же, как и в случае применения углеродных энтеросорбентов, выведение ЖК из энтерогепатической циркуляции приводит к усилению их печеночного синтеза, следовательно, к снижению концентрации холестерина в плазме крови. Холестирамин представляет собой мелкий порошок сильноосновной смолы в хлорформе, назначаемый в виде болтушки с фруктовым соком или молоком и имеющий выраженный неприятный вкус. Это обстоятельство, а также частое возникновение запоров на фоне приема данного препарата заставили разработать ряд других синтетических смол для удаления ЖК, в частности холестипол, колесевелам. Последний энтеросорбент обладает в 4–6 раз бóльшим, чем холестирамин, сродством к ЖК и, являясь набухающим гидрогелем, практически не оказывает констипационное действие [27].

Несмотря на выраженные положительные терапевтические свойства, препараты, связывающие ЖК, обладают рядом отрицательных эффектов. К ним относятся абсорбция лекарственных средств, поглощение жирорастворимых витаминов и др. Это требует мониторинга уровня витаминов при длительном применении данных препаратов [28]. Помимо полимерных ионообменных сорбентов для лечения хологенной диареи, возможно применение природных пищевых волокон, энтеросорбентов на основе хитозана и углеродных адсорбентов, но их терапевтическое действие несколько ниже, чем у холестирамина, поэтому они не всегда эффективны.

К экспериментальным препаратам, применяемым в настоящее время для лечения хологенной диареи, можно отнести обетихоловую кислоту. Имеются данные об увеличении сывороточного уровня FGF-19 у пациентов с идиопатической хологенной диареей и с экономной (менее 45 см) резекцией подвздошной кишки после использования обетихоловой кислоты [29]. Обетихоловая кислота (также известная как INT-747 и 6 α -этил-CDCA) является мощным агонистом рецептора FXR и может стимулировать продуцирование FGF-19 дозозависимым образом [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хологенная диарея является нозологической формой, которую обнаруживают более чем у 30% пациентов с диагнозом функциональной диареи или синдрома раздраженного кишечника.

Наиболее чувствительный и специфичный метод диагностики мальабсорбции желчных кислот — тест SeHCAT.

Одновременное применение других диагностических методов (измерение уровня 7 α -гидрокси-4-холестен-3-1 или фактора роста фибробластов 19) и дальнейшее изучение патогенеза различных типов хологенной диареи позволят более точно установить диагноз и назначить адекватное лечение.

Основными терапевтическими средствами при хологенной диарее являются холестирамин и другие энтеросорбенты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferreebe C. B., Dawson P. A. Metabolic effects of intestinal absorption and enterohepatic cycling of bile acids. *Acta Pharm. Sin. B.* 2015; 5(2): 129–34.
2. Appleby R. N., Walters J. R. The role of bile acids in functional GI disorders. *Neurogastroenterol. Motil.* 2014; 26(8): 1057–69.
3. Hofmann A. F. The syndrome of ileal disease and the broken enterohepatic circulation: cholerheic enteropathy. *Gastroenterology.* 1967; 52(4): 752–7.
4. Fromm H., Malavolti M. Bile acid-induced diarrhoea. *Clin. Gastroenterol.* 1986; 15(3): 567–82.
5. Borghede M. K., Schlütter J. M., Agnholt J. S., Christensen L. A., Gormsen L. C., Dahlerup J. F. Bile acid malabsorption investigated by selenium-75-homocholic acid taurine ((⁷⁵Se)HCAT) scans: causes and treatment responses to cholestyramine in 298 patients with chronic watery diarrhoea. *Eur. J. Intern. Med.* 2011; 22(6): e137–40.
6. Lenicek M., Duricova D., Komarek V., Gabrysova B., Lukas M., Smerhovsky Z. et al. Bile acid malabsorption in inflammatory bowel disease: assessment by serum markers. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011; 17(6):1322–7.
7. Thaysen E. H., Pedersen L. Idiopathic bile acid catharsis. *Gut.* 1976; 17(12): 965–70.
8. Gracie D. J., Kane J. S., Mumtaz S., Scarsbrook A. F., Chowdhury F. U., Ford A. C. Prevalence of, and predictors of, bile acid malabsorption in outpatients with chronic diarrhea. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012; 24(11): 983–e538.
9. Sadik R., Abrahamsson H., Ung K. A., Stotzer P. O. Accelerated regional bowel transit and overweight shown in idiopathic bile acid malabsorption. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99(4): 711–8.
10. Törnblom H., Van Oudenhove L., Sadik R., Abrahamsson H., Tack J., Simrén M. Colonic transit time and IBS symptoms: what's the link? *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107(5): 754–60.
11. Mottacki N., Simrén M., Bajor A. Review article: bile acid diarrhoea — pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016; 43(8): 884–98.
12. Walters G. R., Taseem A. M., Omer O. S., Brydon W. G., Dew T., le Roux C. W. A new mexanism for bile acid diarrhea — defective feed inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7(11): 1189–94.
13. Camilleri M. Bile acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut Liver.* 2015; 9(3): 332–9.
14. Bronden A., Albér A., Rohde U., Rehfeld J. F., Holst J. J., Vilsboll T. et al. Single-dose metformin enhances bile acid-induced glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102(11): 4153–62.
15. Halilbasic E., Claudel T., Trauner M. J. Bile acid transporters and regulatory nuclear receptors in the liver and beyond. *Hepatol.* 2013; 58(1): 155–68.
16. Johnston I., Nolan H., Pattni S. S., Walter J. R. New insights in to bile acid malabsorption. *Cur. Gastroenterol. Rep.* 2011; 13(5): 418–25.
17. Walters J. R., Pattni S. S. Managing bile acid diarrhea. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2010; 3(6): 349–57.
18. Triantis V., Saeland E., Bijl N., Oude-Elferink R. P., Jansen P. L. Glycosylation of fibroblast growth factor receptor 4 is a key regulator of fibroblast growth factor 19-mediated down-regulation of cytochrome P450 7A1. *Hepatology.* 2010; 52(2): 656–66.
19. Potthoff M. J., Kliever S. A., Mangelsdorf D. J. Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine. *Genes. Dev.* 2012; 26(4): 312–24.
20. Montagnani M., Abrahamsson A., Gälman C., Eggertsen G., Marschall H. U., Ravaioli E. et al. Analysis of ileal sodium/bile acid cotransporter and related nuclear receptor genes in a family with multiple cases of idiopathic bile acid malabsorption. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12(47): 7710–14.
21. Крумс Л. М., Парфёнов А. И., Губина А. В. Сильвестрова С. Ю., Смирнова А. В. Хологенная диарея — вариант постхолецистэктомического синдрома. *Терапевт. архив* 2013; 85(2): 32–5. [Krum L. M., Parfenov A. I., Gubina A. V. Sil'vestrova S. Yu., Smirnova A. V. Kholoگennaya diareya — variant postkholecistektomicheskogo sindroma. *Terapevt. arkhiv* 2013; 85(2): 32–5. (in Russian)]
22. Индейкина Л. Х., Парфёнов А. И., Крумс Л. М., Сабельникова Е. А., Сильвестрова С. Ю., Петраков А. В. Метаболизм желчных кислот и их роль в развитии хологенной диареи. *Доктор.Ру. Гастроэнтерология.* Ч. 1. 2015; 2(103): 11–13. [Indeykina L. Kh, Parfenov A. I., Krums L. M., Sabel'nikova E. A., Sil'vestrova S. Yu., Petrakov A. V. Metabolizm zhelchnykh kislot i ikh rol' v razvitiy kholoگennoi diarei. *Doktor.Ru. Gastroenterologiya.* Ch. 1. 2015; 2(103): 11–13. (in Russian)]
23. Vijayvargiya P., Camilleri M., Shin A., Saenger A. Methods for diagnosis of bile acid malabsorption in clinical practice. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11(10): 1232–9.
24. Wong B. S., Camilleri M., Carlson P., McKinzie S., Busciglio I., Bondar O. et al. Increased bile acid biosynthesis is associated with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10(9): 1009–15.e3.
25. Pattni S. S., Brydon W. G., Dew T., Walters J. R. Fibroblast growth factor 19 and 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one in the diagnosis of patients with possible bile acid diarrhea. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2012; 3(7): e18.
26. Barkun A. N., Love J., Gould M., Pluta H., Steinhart H. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: pathophysiology and treatment. *Can. J. Gastroenterol.* 2013; 27(11): 653–9.
27. Camilleri M., Acosta A., Busciglio I., Boldingh A., Dyer R. B., Zinsmeister A. R. et al. Effect of colesevelam on faecal bile acids and bowel functions in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 41(5): 438–48.
28. Jacobson T. A., Armani A., McKenney J. M., Guyton J. R. Safety considerations with gastrointestinally active lipid-lowering drugs. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99(6A): 47C–55C.
29. Walters J. R., Johnston I. M., Nolan J. D., Vassie C., Pruzanski M. E., Shapiro D. A. The response of patients with bile acid diarrhoea to the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 41(1): 54–64.
30. Zhang J. H., Nolan J. D., Kennie S. L., Johnston I. M., Dew T., Dixon P. H. et al. Potent stimulation of fibroblast growth factor 19 expression in the human ileum by bile acids. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013; 304(10): G940–8. **D**

Библиографическая ссылка:

Индейкина Л. Х., Сабельникова Е. А., Крумс Л. М., Сильвестрова С. Ю., Петраков А. В., Парфёнов А. И. Хологенная диарея: некоторые аспекты патогенеза и лечения // Доктор.Ру. 2018. № 3 (147). С. 12–15.

Citation format for this article:

Indeykina L. Kh., Sabelnikoba E. A., Krums L. M., Silvestrova S. Yu., Petrakov A. V., Parfenov A. I. Bile Acid Diarrhoea: Some Aspects of Pathogenesis. *Doctor.Ru.* 2018; 3(147): 12–15.