

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ СОСТОЯНИЯ ЭНТЕРОГЕПАТИЧЕСКОЙ ЦИРКУЛЯЦИИ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И ПРОФИЛАКТИКИ ХОЛЕЦИСТОЛИАЗА

Минушкин О.Н., Ардатская М.Д.

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ, Москва

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время желчнокаменная болезнь (ЖКБ) рассматривается как мультифакторное заболевание [4, 7]. Обязательным условием для образования камней является желчь, содержащая избыток холестерина (ХС) и недостаток желчных кислот (ЖК).

Однако можно выделить четыре основные группы факторов, в той или иной мере принимающих участие в образовании холестериновых камней [4]:

- 1) способствующих перенасыщению желчи ХС;
- 2) способствующих осаждению ХС и формированию ядра кристаллизации;
- 3) приводящих к нарушению основных функций желчного пузыря (сокращение, всасывание, секреция);
- 4) приводящих к нарушению энтерогепатической циркуляции (ЭГЦ) желчных кислот.

Известно, что в процессе энтерогепатической циркуляции (рис. 1, табл. 1) синтезированные в печени первичные ЖК выделяются из желчного

Таблица 1

<b>Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот и холестерина</b>	
<b>В печени:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>–биосинтез первичных желчных кислот из холестерина</li> <li>–конъюгация и реконъюгация желчных кислот</li> <li>–секреция конъюгированных желчных кислот</li> </ul>
<b>В тонкой кишке:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>–пассивная абсорбция конъюгированных желчных кислот</li> <li>–активная абсорбция конъюгированных желчных кислот</li> <li>–пассивная абсорбция неконъюгированных желчных кислот</li> </ul>
<b>В толстой кишке:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>–образование вторичных желчных кислот путем бактериального 7-<math>\alpha</math>-дегидроксилирования первичных (предварительно деконъюгированных) желчных кислот</li> </ul>
<b>Экскреция с фекалиями составляет 10–15% в сутки, что равно биосинтезу</b>	
<b>Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, в организме здорового человека совершается 2–6 раз в сутки в зависимости от режима питания</b>	

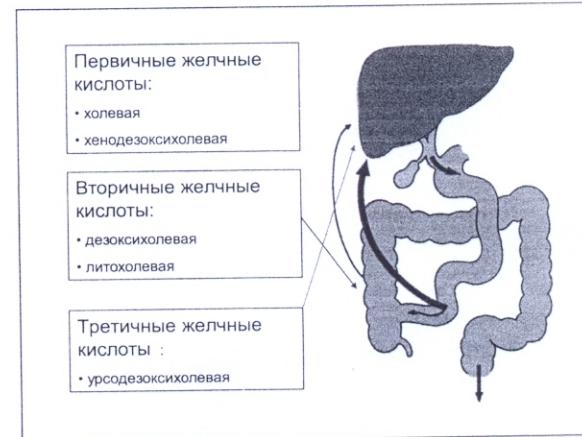


Рис. 1. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот

пузыря в просвет тонкой кишки и, приняв участие в процессе пищеварения, подвергаются 7- $\alpha$ -дегидроксилированию микроорганизмами толстой кишки. Экскреция ЖК с фекалиями составляет 10–15%, что равно их биосинтезу. Следовательно поломка одного из звеньев циркуляции приводит к нарушению баланса циркулирующих в организме желчных кислот и способствует образованию камней.

Таким образом, изучение метаболизма желчных кислот представляет важный теоретический и практический интерес.

Существуют традиционные методы изучения биохимического состава желчи и факторов нутриентов. Наиболее распространенным является этапное хроматическое дуоденальное зондирование (ЭХДЗ). К основным преимуществам метода относится возможность оценки процессов желчеобразования, желчеотделения, моторики билиарного тракта, выявления степени билиарной недостаточности; изучения физико-коллоидных свойств желчи с оценкой способности ее к нуклеации, проведение биохимического исследования желчи с определением концентрации основных компонентов желчи (желчные кислоты, ХС, фосфолипиды и т.д.) [6]. К недостаткам (в рамках изучения состояния ЭГЦ) можно отнести тот факт, что данные методы отражают процессы синтеза и метаболизма ЖК и только на печеночном уровне.

Таблица 2

## Анаэробные микроорганизмы, продуцирующие КЖК

Бактерии кишечника	Основные карбоновые кислоты	Дополнительно продуцируемые кислоты
<i>Bifidobacterium (G+)</i> , <i>Lactobacillus (G+)</i> , ( <i>Actinomyces</i> ), <i>Ruminococcus (G+)</i>	Уксусная кислота	+ Молочная
<i>Veillonella (G-)</i> , <i>Propionibacterium (G+)</i> , <i>Arachnia (G+)</i> , <i>Anaerovibrio (polar flagella)</i>	Пропионовая кислота	+ Уксусная
<i>Acidaminococcus (G-)</i> , <i>Bacteroides (G-)</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium (G+)</i> , <i>Lachnospira (G+)</i> , <i>Butyrivibrio (polar flagella)</i> , <i>Gemmiger (G-)</i> , <i>Coprococcus (G+)</i> , <i>Clostridium (G-)</i> , <i>Fusobacterium (G-)</i>	Масляная кислота .....	+ Уксусная Без изомасляной
<i>Clostridium difficile (!)</i>	УК, МК, иМК, ВК, иВК, иКК	
<i>Streptococcus (G+)</i> , <i>Leptotrichia buccalis (G-)</i> , <i>Peptococcus (G-)</i>	Молочная кислота	
<i>Megasphaera (G-)</i>	Масляная, изомасляная, валериановая, капроновая, изовалериновая, изокапроновая	

Что касается возможности диагностики состояния микрофлоры кишечника, то основным методом оценки численности и состояния микрофлоры является бактериологическое исследование кала [5, 10]. Метод проводят для идентификации микроорганизмов и определения их чувствительности к антибактериальным средствам. Для этого проводят посев кала на питательные среды. Колонии микроорганизмов, выросшие на питательных средах, подвергают родовой и видовой идентификации для определения их таксономической принадлежности и чувствительности к антибиотикам: оценивают возможности роста бактерий в аэробных и анаэробных условиях, их отношения к окраске по Граму, характеру роста на селективных питательных средах и угнетения под действием антибактериальных препаратов и др. [10].

Недостатки этого способа — длительность получения результатов, использование дорогостоящих питательных сред, необходимость достаточного количества исследуемого материала, невозможность воссоздания нативных условий обитания микроорганизмов и т. д. Кроме того, этот метод в рутинном исполнении дает лишь косвенное представление о популяциях микроорганизмов кишечника, участвующих во вторичном обмене ЖК и ХС.

В настоящее время большое внимание уделяется низкомолекулярным метаболитам индигенной микрофлоры макроорганизма, в частности короткоцепочечным жирным кислотам (КЖК). Доказано, что данные продукты жизнедеятельности микрофлоры могут служить интегральными характеристиками ее состояния, так как отдельные КЖК производятся различными популяциями а- и анаэробных микроорганизмов (табл. 2) [3]. Кроме того, установлено их локальное и системное участие в обеспечении разнообразных функций макроорганизма, что может быть положено в основу

в диагностики различных патологических состояний [1].

Основными принципами консервативного лечения и профилактики ЖКБ являются мероприятия, направленные на коррекцию вышеуказанных факторов камнеобразования [4, 7].

Терапия включает широкий спектр препаратов различных фармакологических групп, нормализующих биохимический состав желчи, восстанавливающих моторную функцию желчного пузыря и тонус сфинктера Одди, корректирующих состояние микробиоценоза кишечника, в частности, состава микроорганизмов, участвующих во вторичном обмене ЖК и т. д.

Среди спазмолитических препаратов, используемых для купирования спазма сфинктера Одди, а также для восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника, нарушение которой занимает не последнее место среди причин камнеобразования, лидирующее место принадлежит мебеверину (дюспаталину). Препарат обладает избирательным действием в отношении сфинктера Одди. Доказано, что мебеверин в 20–40 раз эффективнее папаверина по способности расслаблять сфинктер. Исследования показывают, что мебеверин обладает двумя эффектами: с одной стороны, оказывает антиспастическое действие, снижая проницаемость клеток гладкой мускулатуры для  $\text{Na}^+$ , а с другой — непрямым образом уменьшает отток  $\text{K}^+$ , что не вызывает гипотонии. В отношении коррекции моторно-эвакуаторной функции кишечника главной особенностью дюспаталина является не полное подавление гладкомышечных сокращений с сохранением нормальной перистальтики после подавления гипermоторики.

Как было указано выше, нормализация кишечного микробиоценоза приводит к восстановлению вторичного обмена ЖК, так как  $7\alpha$ -дегидрокислирование первичных ЖК осуществляется в основном строгими анаэробами.

Известно, что резкое повышение активности  $7\alpha$ -альфа-дегидроксилазы приводит к увеличению продукции дезоксихолевой кислоты, которая повышает литогенность желчи через ряд процессов, во-первых, она усиливает секрецию ХС в желчь, воздействуя на каникулярную мембрану гепатоцита; во-вторых, повышает кристаллизацию ХС в желчи за счет дестабилизации везикул с ХС, в-третьих, замедляет время транзита по кишечнику, увеличивая всасывание ХС и т. д.

Для восстановления микробиоценоза назначаются препараты пробиотического ряда, причем наиболее эффективными являются препараты лактулозы (в частности дюфалак).

Дюфалак представляет собой невсасывающийся и непереваривающийся в тонкой кишке синтетический дисахарид лактулозу (4-O- $\beta$ -D-Galactopyranosyl-D-fructose), который подвергается бактериальной ферментации и гидролизу до фруктозы и галактозы, а в последующем до оксикислот (молочной) и КЖК (уксусной, пропионовой и масляной), что снижает pH содержимого толстой кишки и стимулирует перистальтику. Бактериальное расщепление осуществляется главным образом бифидо- и лактобактериями, что приводит к увеличению их биомассы.

Кроме того, в экспериментах установлено, что одним из главных механизмов действия препарата является торможение активности pH-зависимой  $7\alpha$ -дегидроксилазы, что изменяет численность и метаболическую активность микроорганизмов, принимающих участие во вторичном обмене ЖК. Опосредованно изменяется количество ЖК в толстой кишке и происходит снижение литогенного индекса желчи [13].

Мы полагаем, что использование препаратов данных групп клинически эффективно для профилактики камнеобразования в желчном пузыре.

**Цель исследования** — изучение возможности использования КЖК для оценки состояния энтерогепатической циркуляции ЖК и оценка клинической эффективности комбинированной терапии препаратами дюспаталин и дюфалак в профилактике камнеобразования в желчном пузыре.

Для решения первой части поставленной цели исследования были выполнены у 30 больных с начальной стадией ЖКБ (ЖКБ-Н). Группу сравнения составили 30 больных, страдающих хроническим бескаменным холециститом (ХБХ). Контрольная группа была сформирована из 30 практически здоровых лиц (ПЗЛ), у которых в результате полного клинического обследования не было выявлено патологии.

Средний возраст больных ЖКБ-Н составил  $50,5 \pm 7,5$  лет, соотношение Ж: М — 3,1: 1. Сред-

ний возраст больных ХБХ составил  $45,5 \pm 7,9$  лет, соотношение Ж: М — 2,9: 1. В контрольной группе средний возраст составил  $44,9 \pm 8,2$  лет, соотношение Ж: М — 2,8: 1.

Всем обследуемым проводили физикальное обследование, УЗИ органов брюшной полости, биохимическое исследование крови, этапное хроматическое дуоденальное зондирование (ЭХДЗ) с последующим биохимическим исследованием желчи.

Методом газожидкостного хроматографического анализа были определены содержание КЖК фракции С2 — С6 с изомерами (С2-уксусной, С3-пропионовой, iC4-изомасляной, С4-масляной, iC5-изовалериановой, С5-валериановой, iC6-изокапроновой и С6-капроновой) в фекалиях и сыворотке периферической крови [11].

Для решения второй части цели исследования была обследована группа (30 пациентов) с патологией билиарного тракта со смешанным типом дискинезии желчного пузыря (ЖП).

Из них 1-ю группу составили 15 человек с ЖКБ начальной стадии (ЖКБ-Н) — с наличием осадка (взвесь, сладж и т. д.) и со смешанным типом дискинезии ЖП (гипо- или гипермоторная дискинезия, спазм сфинктера Одди), 2-ю группу — 15 человек с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) с гипомоторной дискинезией желчного пузыря и пузырного протока (ДЖВП), спазмом сфинктера Одди. Средний возраст больных —  $48,6 \pm 10$  лет, 6 (20%) мужчин, 24 (80%) женщины, соотношение Ж: М — 1: 4.

Дюспаталин назначали в дозе 400 мг / сут до купирования клинических симптомов, затем прием препарата продолжался в поддерживающей дозе 200 мг / сут в течение 2 месяцев. Дюфалак — в начальной дозе 20–30 мл / сут для достижения регулярного стула мягкой консистенции, без или с минимальной выраженностью побочных эффектов (метеоризмом), затем в поддерживающей дозе 5–10 мл / сут в течение 2 месяцев.

## Параметры оценки эффективности

- Оценка влияния препаратов на болевой, диспептический синдромы по данным индивидуального дневника пациента.
- Оценка сократительной функции ЖП и сфинктерного аппарата по данным УЗИ и ЭХДЗ до и после лечения.
- Биохимическое исследование желчи и оценка способности желчи к нуклеации по данным холодово-осадочной пробы.
- Оценка моторно-эвакуаторной функции кишечника по данным изучения транзита карболена по ЖКТ (карболеновая пробы).
- Исследование КЖК в кале методом ГЖХ-анализа для объективизации состояния кишечного микробиоценоза.

6. Оценка переносимости и безопасности комбинированной терапии на основании регистрации побочных эффектов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты изучения биохимического состава желчи у больных ЖКБ-Н и ХБХ представлены в табл. 3 и 4, из которых видно, что у больных ЖКБ-Н отмечается достоверное снижение содержания холевой кислоты (ХК) и достоверное повышение ХС в порциях А, В и С, полученных при ЭХДЗ. У больных ХБХ наблюдалась лишь аналогичная тенденция.

Результаты изучения относительного содержания КЖК ( $r_{Cn} = \Sigma (C_2 + C_3 + C_4) / C_n$ ) в кале и сыворотке крови у больных ЖКБ-Н и ХБХ представлены в табл. 5.

Из представленных данных видно, что у больных ЖКБ-Н в кале отмечается достоверное увеличение пропионовой и масляной кислот. В сыворотке крови

у больных ЖКБ-Н отмечается достоверное снижение пропионовой кислоты и увеличение доли масляной кислоты. Аналогичная тенденция содержания кислот в сыворотке крови отмечается у больных ХБХ.

Результаты изучения корреляции содержания ХС в порциях «В» и «С» желчи с уровнем пропионовой кислоты в сыворотке крови больных ЖКБ-Н и ХБХ представлены на рис. 2, из данных которого видна обратно пропорциональная зависимость изученных показателей ( $r = 0,84$ ).

Изучение корреляции содержания ХК (порции «В» и «С» желчи) и уровня пропионовой кислоты в сыворотке крови у больных ЖКБ-Н и ХБХ (рис. 3) показало высокую степень ( $r = 0,82$ ) взаимосвязи изучаемых показателей, которые находятся в прямо пропорциональной зависимости.

Таблица 3

### Результаты исследования биохимического состава желчи у больных ЖКБ-Н и ХБХ (ммоль/л)

Порция желчи	Холевая кислота			Холестерин		
	норма	ЖКБ-Н	ХБХ	норма	ЖКБ-Н	ХБХ
A	3,54 ± 0,56	1,63 ± 0,1*	2,27 ± 0,22	1,54 ± 0,07	2,62 ± 0,2*	2,43 ± 0,15
B	19,48 ± 0,13	13,27 ± 0,6*	14,48 ± 0,49*	8,04 ± 0,72	10,88 ± 0,5*	9,41 ± 0,33
C	3,76 ± 0,31	1,94 ± 0,12*	2,35 ± 0,15	2,38 ± 0,27	3,16 ± 0,3*	2,38 ± 0,14

Таблица 4

### Результаты исследования биохимического состава желчи у больных ЖКБ-Н и ХБХ (ммоль/л)

Порция желчи	Фосфолипиды		
	норма	ЖКБ-Н	ХБХ
A	0,19 ± 0,01	следы	следы
B	3,63 ± 0,41	0,75 ± 0,08*	0,91 ± 0,09
C	0,38 ± 0,03	0,37 ± 0,04*	0,26 ± 0,03

Таблица 5

### Результаты исследования относительного содержания КЖК в кале и сыворотке крови у больных ЖКБ-Н и ХБХ (ед.)

Группы больных		Уксусная кислота (C2)	Пропионовая кислота (C3)	Масляная кислота (C4)	Анаэробный индекс
Норма	Кал	0,634 ± 0,004	0,189 ± 0,001	0,176 ± 0,004	-0,576 (± 0,012)
	Кровь	0,902 ± 0,006	0,071 ± 0,005	0,027 ± 0,002	
ЖКБ-Н	Кал	0,561 ± 0,002	0,239 ± 0,006*	0,199 ± 0,002*	-0,781 (± 0,012)
	Кровь	0,909 ± 0,006	0,052 ± 0,004*	0,037 ± 0,002**	
ХБХ	Кал	0,578 ± 0,006	0,233 ± 0,004*	0,189 ± 0,003*	-0,730 (± 0,012)
	Кровь	0,906 ± 0,008	0,064 ± 0,005	0,030 ± 0,002	

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,05$  по сравнению с нормой.

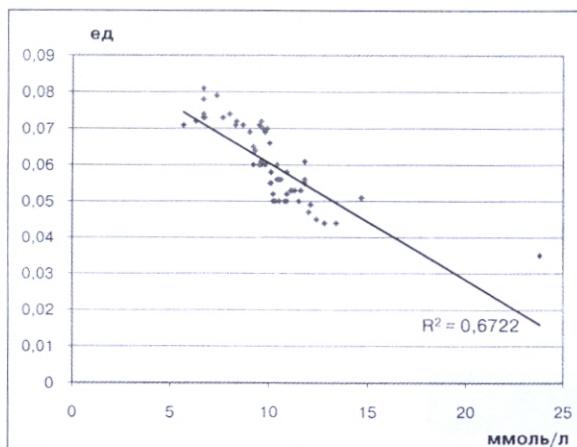


Рис. 2. Изучение корреляции содержания холестерина в порциях «В» и «С» желчи и уровня пропионовой кислоты в сыворотке крови у больных ЖКБ-Н и ХБХ

Результат изучения корреляции содержания масляной кислоты сыворотки крови и уровня фосфолипидов желчи (порции «В» и «С») у больных ЖКБ-Н и ХБХ представлено на рис. 4, из которой видно, что коэффициент корреляции отражает обратно пропорциональную зависимость этих показателей ( $p = 0,80$ ).

Оценена чувствительность и специфичность исследования КЖК (совокупность выявленных изменений КЖК в кале и сыворотке крови) для оценки значимости показателей при изучаемой патологии. Чувствительность составила 71 / 81 (число лиц с положительным результатом теста / число лиц с наличием патологии), или 87,6%. Специфичность составила 155 / 179 (число лиц с отрицательным результатом теста / число лиц с отсутствием патологии), или 86,5%.

Как было указано выше, 30 пациентов с патологией билиарного тракта со смешанным типом дискинезии желчного пузыря получали комбинированную терапию дюспаталином и дюфалаком.

Исходно все пациенты (100%) предъявляли жалобы на боли умеренной интенсивности в правом подреберье различного характера (ноющие, тянувшие, тупые) без иррадиации, провоцирующиеся приемом пищи, которые часто сочетались с диспептическим

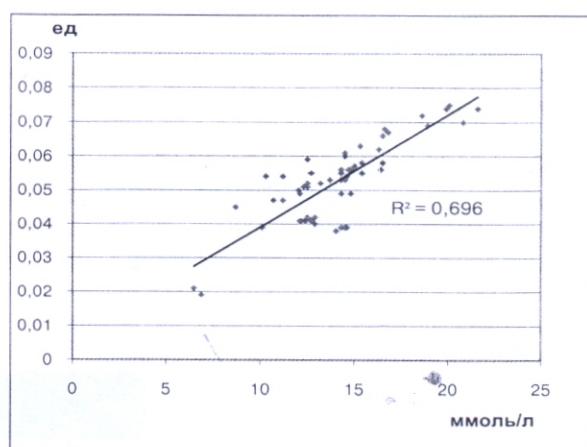


Рис. 3. Изучение корреляции содержания холевой кислоты в порциях «В» и «С» желчи и уровня пропионовой кислоты в сыворотке крови у больных ЖКБ-Н и ХБХ

синдромом (горечь во рту, тошноту, отрыжку, тяжесть, чувство быстрого насыщения отмечали 70% пациентов) и кишечными расстройствами (неустойчивый стул, запор отмечены в 60% случаев).

Под влиянием комбинированной терапии положительная динамика в отношении болевого синдрома у больных обеих групп наблюдалась у всех пациентов. При этом в 90% случаев (27 пациентов) боли купировались в среднем к 10-му дню лечения. В 10% случаев (3 пациента) интенсивность боли значительно уменьшились до слабой к 8-му дню лечения, но сохранялась с малой интенсивностью на протяжении всего курса лечения.

Лечение было эффективно в отношении купирования диспептического синдрома: тошнота купирована к 3-му дню лечения у 10 больных (из 12 человек) 1-й группы и у 7 пациентов (из 8) 2-й группы, к 5-му дню — у всех остальных больных. Горечь во рту, чувство быстрого насыщения исчезли к 5 — 7-му дню лечения больных обеих групп. Метеоризм полностью купирован к 7 — 8-му дню терапии у 4 из 7 (57%) пациентов и сохранился у 3 (43%) больных.

Таким образом, положительный эффект в отношении болевого синдрома был получен в 100%, диспептического — в 90%.

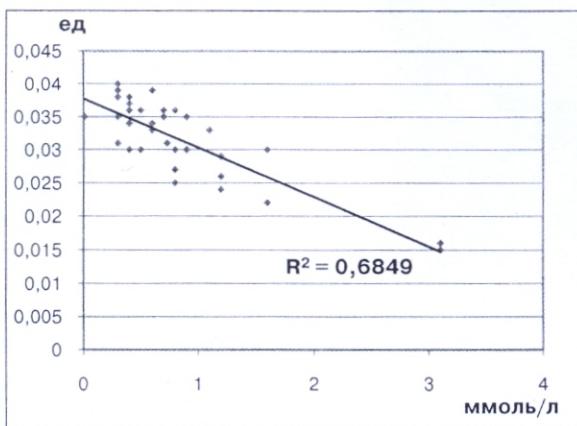


Рис. 4. Изучение корреляции содержания фосфолипидов в порциях «В» и «С» желчи и уровня масляной кислоты в сыворотке крови больных ЖКБ-Н и ХБХ

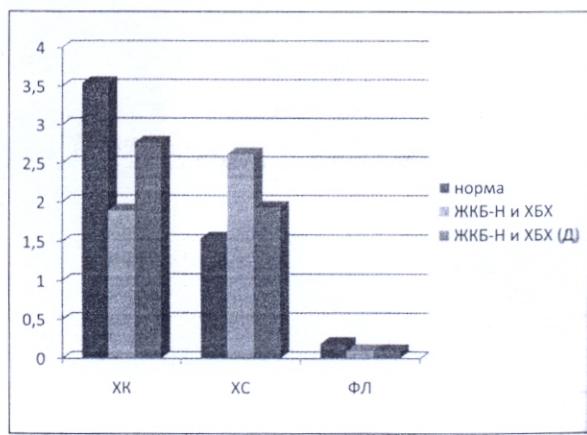


Рис. 5. Результаты исследования биохимического состава желчи у больных ЖКБ-Н и ХБХ на фоне лечения (ммоль/л)

Таблица 6

**Результаты изучения состояния моторики желчных путей  
до и после лечения по данным УЗИ и ЭХДЗ**

Состояние моторики желчных путей	ЖКБ (НС) (n = 15)		ХБХ (n = 15)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гипокинезия	4 (26,7%)	3 (20%)	15 (100%)	6 (40%)
Нормокинезия	0	10 (66,7%)	0	9 (60%)
Гиперкинезия	11 (73,3%)	2 (13,3%)	0	0
Спазм сфинктера Одди	15 (100%)	2 (13,3%)	15 (100%)	1 (6,7%)

Результаты изучения состояния моторики желчных путей до и после лечения по данным УЗИ и ЭХДЗ у пациентов исследуемых групп представлены в табл. 6, из которой видно, что положительный эффект в отношении нормализации моторики желчных путей отмечен в среднем у 70% пациентов, в отношении купирования спазма сфинктера Одди — у 90% пациентов.

Результаты исследования биохимического состава желчи по данным ЭХДЗ до и после комбинированного лечения препаратами дюспаталин и дюфалак представлены на рис. 5.

Как видно из рис. 5, до лечения у всех больных отмечалось снижение содержания холевой кислоты и фосфолипидов и повышение ХС в порциях «А», «В», «С» желчи, при этом более выраженные изменения констатированы в группе ЖКБ-Н. После лечения у 90% пациентов отмечены достоверные положительные изменения состава желчи, выражющиеся в увеличении содержания холевой кислоты и фосфолипидов, снижении ХС, у 10% пациентов отмечена нормализация показателей содержания холевой кислоты, фосфолипидов и ХС.

По данным проведения холодово-осадочной пробы исходно нарушение коллоидальных свойств желчи (КСЖ) отмечалось у всех пациентов. После лечения нарушения КСЖ не наблюдалось ни у одного пациента.

На фоне лечения отмечено изменение частоты дефекаций, которая нормализовалась у 12 и 14 пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. Время

транзита карболена по ЖКТ сократилось с  $64 \pm 3,5$  до  $25 \pm 2$  ч. Склонность к запорам сохранилась у 2 пациентов 1-й группы и у 1 пациента 2-й группы, при этом время транзита карболена по ЖКТ существенно сократилось с  $76 \pm 10$  до  $54 \pm 3$  ч. Неустойчивый стул сохранился у 1 пациента 1-й группы.

Результаты изучения качественного состава КЖК (уксусной (С2), пропионовой (С3), масляной (С4)) и значений анаэробного индекса (АИ), отражающие показатели окислительно-восстановительного потенциала внутриполостной среды, в кале на фоне лечения представлены на рис. 6, из которого видно, что после лечения происходят достоверные изменения качественного состава кислот в сторону формирования нормопрофиля. При этом значения анаэробного индекса после лечения смещаются в область нормальных значений, что свидетельствует о восстановлении окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды, способствующего активизации облигатной микрофлоры.

Вышеизложенное соотносится с динамикой биохимического состава желчи и результатами холодово-осадочной пробы, свидетельствующими о нормализации биохимии желчи после лечения.

Необходимо отметить, что комбинированное лечение препаратами дюспаталин и дюфалак переносилось хорошо. У 3 (10%) пациентов отмечен метеоризм, который после коррекции дозы препарата дюфалак был купирован.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные свидетельствуют о достоверном снижении содержания холевой кислоты и увеличении содержания ХС во всех порциях желчи у больных ЖКБ-Н.

Как известно, вторичный обмен ЖК происходит в толстой кишке путем  $7\alpha$ -дегидроксилирования их микроорганизмами. Результаты определения КЖК свидетельствуют о достоверном увеличении доли пропионовой и масляной кислот в кале у боль-

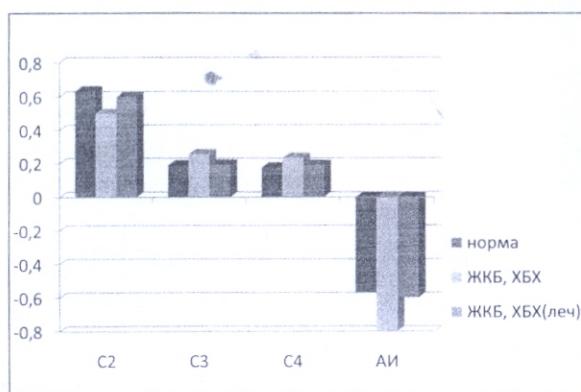


Рис. 6. Результаты изучения содержания С2-С4 кислот, значений АИ (ед) в кале у больных ЖКБ и ХБХ на фоне

ных ЖКБ-Н. Это указывает на изменение видового состава и метаболической активности микрофлоры у больных ЖКБ-Н: наблюдается уменьшение количества облигатных микроорганизмов (бифидобактерий) и увеличение анаэробных бактерий родов *Bacteroides* и *Clostridium*, продуцирующих данные КЖК и участвующих в дегидроксилировании желчных кислот. Таким образом, показано, что у больных ЖКБ-Н происходит изменение микробного пейзажа с увеличением трансформации первичных желчных кислот (холевой, хенодезоксихолевой) во вторичные (дезоксихолевую, литохолевую и т.д.), маркером чего может служить определение концентрации пропионовой и масляной кислот в кале [8].

Повышенное содержание ХС в желчи обусловлено, как правило, его ускоренным синтезом в гепатоцитах вследствие повышения активности ГМГ-КоА-редуктазы, а также избыточным поступлением ХС в печень из плазмы крови. Полученные данные говорят о том, что у больных ЖКБ-Н этот процесс происходит в условиях нарушенного равновесия в составе микрофлоры. Микроорганизмы желудочно-кишечного тракта вмешиваются в холестериновый метаболизм, непосредственно воздействуя на ферментные системы клеток хозяина, синтезирующие эндогенный ХС. Бифидобактерии, ингибируя активность ГМГ-КоА-редуктазы, уменьшают выход ХС из гепатоцитов (по нашим данным, их активность снижена). Различные компоненты микробной клетки анаэробных бактерий (их количество и / или активность, по нашим данным, возрастают) способны индуцировать повышенный синтез ХС в различных клетках организма человека, в частности в гепатоцитах [12, 14]. Полученные данные об изменении содержания холевой кислоты и ХС в желчи и пропионовой кислоты в сыворотке крови больных ЖКБ-Н можно обсудить со следующими позициями. Как известно, пропионовая кислота является одним из промежуточных субстратов окисления жирных кислот и служит субстратом для образования в печени пропионил-КоА и / или метилмалонил-КоА, обладающих регуляторными функциями в углеводном и липидном обмене [2]. Таким образом, изменение содержания данной кислоты в сыворотке крови отражает нарушение липидного обмена, а именно нарушение обмена стеринов, к которым относятся ХС и желочные кислоты. Снижение содержания пропионовой кислоты может объясняться ее усиленной утилизацией для синтеза холестерина гепатоцитами [9]. Данный факт подтверждается установлением

высокой корреляционной связи между содержанием холевой кислоты в порции «В» и «С» желчи и уровнем пропионовой кислоты в сыворотке крови и такими же высокими корреляционными отношениями между уровнем холестерина желчи и содержанием пропионовой кислоты в сыворотке крови больных ЖКБ.

Повышение уровня масляной кислоты в сыворотке крови, вероятно, может быть связано как со снижением ее утилизации для синтеза фосфолипидов, так и с нарушением процессов окисления ХС путем биосинтеза желчных кислот [2]. Данный факт подтверждается установленной высокой корреляционной связью уровня масляной кислоты и фосфолипидов желчи. Изменение биохимии желчи и нарушенное желчеотделение в свою очередь ведет к усугублению нарушений в составе и численности микроорганизмов, участвующих в метаболизме ЖК и ХС, что выражается в изменении спектра КЖК в кале.

Таким образом, выявленные изменения содержания КЖК в кале и сыворотке крови связаны с изменением метаболизма желчных кислот и ХС на двух уровнях:

1) интестинальном — под влиянием бактериальной 7 $\alpha$ -дегидроксилазы анаэробов, участвующих в метаболизме ЖК и ХС;

2) печеночном — повышение синтеза ХС клетками печени и изменение процесса синтеза ЖК вследствие нарушения окисления ХС.

Установлена высокая эффективность комбинированной терапии препаратами дюспаталин и дюфалак в профилактике камнеобразования в желчном пузыре: отмечается купирование болевого и диспептического синдромов, нормализация моторики желчных путей и купирование спазма сфинктера Одди; констатирована положительная динамика изменения состава желчи, нормализация коллоидальных свойств желчи. По данным изучения КЖК выявлено восстановление микрофлоры кишечника, принимающей участие во вторичном обмене ЖК.

## ВЫВОДЫ

1. Исследование КЖК в кале и сыворотке крови может быть использовано для оценки различных звеньев (печеночного и интестинального) энтерогепатической циркуляции желчных кислот.

2. Комбинированная терапия препаратами дюспаталин и дюфалак эффективна в профилактике камнеобразования в желчном пузыре.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская, М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта / М.Д. Ардатская // Автореф. дисс.... д-ра. мед. наук. — М. 2003.
2. Бышевский, А.Ш. Биохимия для врача / А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов. — Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. С. 32.
3. Готтшалк, Г. Метаболизм бактерий / Г. Готтшалк; пер. с англ. — М.: Мир, 1982.
4. Ильченко, А.А. Желчнокаменная болезнь / А.А. Ильченко. — М.: Анахарсис, 2004. — 200 с.
5. Комплексная диагностика, лечение и профилактика дисбактериоза в клинике внутренних болезней: Методические рекомендации МЦ УДПРФ / Под ред. О.Н. Минушкина, В.Н. Мишаевой. — М. 1997. С. 16 — 17.
6. Максимов, В.А. Дуоденальное исследование / В.А. Максимов, А.Л. Чернышев, К.М. Тарасов // Медицинская газета, 1998. С. 45 — 65, 100 — 101.
7. Масловский, Л.В. Профилактика желчнокаменной болезни: решенные и нерешенные вопросы / Л.В. Масловский, Е.Г. Будрина, С.Ю. Хохлова и др. // Кремлевская медицина. 1998. Т. 2. С. 19—21.
8. Минушкин, О.Н. Роль кишечной микрофлоры в патогенезе желчнокаменной болезни (по результатам изучения короткоцепочечных жирных кислот в кале) / О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская, Л.В. Масловский // Функциональные заболевания и расстройства функций. Гастроэнтерологическая онкология. Труды 29-й конференции. 17—19 мая 2001 г. — Смоленск — М. 2001. С. 77—82.
9. Минушкин, О.Н. Изучение состава и значения короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях и сыворотке периферической крови у пациентов с желчнокаменной болезнью / О.Н. Минушкин, Н.И. Прихно, М.Д. Ардатская и др. // Клиническая медицина. 2001. №4. С. 37—39.
10. Джавец, Э. Руководство по медицинской микробиологии / Э. Джавец, Дж. Л. Мельник, Э.А. Эйдельберг; пер. с англ.; под ред. Т.В. Перадзе. — М.: Медицина, 1982. С. 273—292.
11. Ардатская, М.Д. Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2 — С6 методом газожидкостной хроматографии / М.Д. Ардатская, Н.С. Иконников, О.Н. Минушкин // Патент на изобретение РФ № 2220755, 2002.
12. Ahlberg, J. Hepatic cholesterol metabolism in normo- and hyperlipidemic patients with cholesterol gallstones / J. Ahlberg, B. Angelin, I. Björkhem et al. // J. Lipid Res. 1979. Vol. 20. P. 107—115.
13. Low-Beer, T.S. Can colonic bacterial metabolites predispose to cholesterol gallstones? / T.S. Low-Beer, E.W. Pomare // Br. Med. J. 1975. Vol. 1. P. 438—440.
14. Sekimoto, H. Inter-relationship between serum and fecal steroids / H. Sekimoto, O. Shymada, M. Makanishi et al. // Jpn. J. Med. 1983. Vol. 22. P. 34—41.