

На правах рукописи

ЛУКАШЕВИЧ АННА ПАВЛОВНА

**ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КИШЕЧНИКА
ПРИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ**

14.01.04 - внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь

2018

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой пропедевтики
внутренних болезней с курсом
сестринского дела ФГБОУ ВО
«Ижевская государственная
медицинская академия»
Минздрава России

Вахрушев Яков Максимович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
кафедры госпитальной терапии
ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет»
Минздрава России

Абдулхаков Рустам Аббасович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской терапии
ФГБОУ ВО «Тверской государственный
медицинский университет»
Минздрава России

Джулай Галина Семеновна

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинава Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита состоится «___» _____ 2018 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом – на сайтах <http://www.pdma.ru> и <http://www.vak.ed.gov.ru>
Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Малютина Наталья Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Известно, что желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – широко распространенное заболевание пищеварительной системы, поражающее все слои населения, сохраняющее устойчивую тенденцию к росту заболеваемости и приводящее к существенным затратам здравоохранения многих стран мира (Bajwa N. et al., 2010; Ильченко А.А., Минушкин О.Н., 2012; Трухан Д.И., Тарасова Л.В., 2014). В последнее 40-летие заболеваемость ЖКБ увеличивалась вдвое каждые 10 лет (Хохлачева Н.А. и соавт., 2013). Как показали последние данные, ЖКБ занимает 3-е место по распространенности после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (Вахрушев Я.М., 2014).

В последние годы развитие ЖКБ связывают с нарушением энтерогепатической циркуляции (ЭГЦ) желчных кислот (ЖК) (Селиверстов П.В. и соавт., 2010). Одной из возможных причин нарушения всасывания ЖК считают удлинение времени кишечного транзита, что приводит к увеличению длительности бактериальной конъюгации даже при неизменном количественном и качественном составе микрофлоры (Ильченко А.А., Мечетина Т.А., 2009; Маев И.В. и соавт., 2011; Минушкин О.Н., Кручинина М.А., 2014). Определенную роль в изменении ЭГЦ ЖК придают ускорению времени кишечного пассажа, приводящего к увеличению элиминации ЖК с калом и уменьшению их всасывания (Чихачева Е.А. и соавт., 2012; Вахрушев Я.М. и соавт., 2015).

С другой стороны, известно, что уменьшение ЖК снижает антибактериальные свойства желчи (Маевская Е.А. и соавт., 2013). Это приводит к активизации условно-патогенной микрофлоры и развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в кишечнике. Но частота и особенности возникновения СИБР, а также кишечного дисбиоза при ЖКБ остаются изученными недостаточно. К настоящему времени накоплены данные о том, что микрофлора кишечника способна осуществлять биотрансформацию ЖК, холестерина (ХС) и стероидных гормонов в различные метаболиты в процессе ЭГЦ (Ильченко А.А., 2011). Нарушения кишечной микрофлоры приводят к эндотоксинемии, что оказывает повреждающее воздействие на функции печени (Звенигородская Л.А., 2011; Nakansson A., Molin G., 2011; Slocum C. et al., 2014) и кишечника, что проявляется дистрофическими изменениями в слизистой оболочке, приводящими к нарушению пищеварения и всасывания (Селиверстов П.В. и соавт., 2010).

В регуляции функционального состояния кишечника важное значение придают нейрогормональной системе (Вахрушева Н.В., 2007; Ляпина М.В., 2013). Однако роль гормональных факторов в нарушении энтеральных функций у больных ЖКБ практически не

изучена. На сегодня не разработаны принципы профилактики и лечения нарушенных функций кишечника при ЖКБ.

В этой связи актуальными являются выяснение механизмов развития энтеральных нарушений при холелитиазе и поиск эффективных способов восстановления функций кишечника у больных ЖКБ.

Степень разработанности темы исследования

ЖКБ является одной из актуальных проблем клинической медицины, поскольку выявляется во всех возрастных группах, при этом наибольший процент приходится на возраст 30-50 лет, то есть наиболее работоспособный (Ильченко А.А., 2012; Вахрушев Я.М., 2014; Трухан Д.И., Тарасова Л.В., 2014). Патогенез ЖКБ во многом обусловлен нарушением обмена ЖК, связанным с изменением состава кишечной микрофлоры, но особенности обмена ЖК, СИБР и кишечного дисбиоза при ЖКБ изучены недостаточно. Роль гормональных факторов в развитии энтеропатии при ЖКБ практически не изучена. Не разработаны принципы лечения нарушенных кишечных функций при ЖКБ.

Цель исследования

Разработать эффективный способ терапии энтеральных нарушений у больных ЖКБ на основе комплексного исследования функционального состояния кишечника.

Задачи исследования

1. Изучить клинические энтеральные проявления, пищеварительную и всасывательную функции тонкой кишки у больных разными стадиями ЖКБ.
2. Исследовать особенности СИБР, кишечного дисбиоза, обмена ЖК у больных ЖКБ.
3. Оценить роль нейрогормональных регуляторных факторов в нарушении функций кишечника у больных ЖКБ.
4. Изучить эффективность энзистала и инозина в составе комплексной терапии энтеральных нарушений у больных предкаменной стадией ЖКБ по данным ближайших и отдаленных результатов.

Научная новизна

В результате проведенных исследований впервые выявлены особенности энтеральных клинических проявлений у больных ЖКБ в зависимости от ее стадии. При этом отмечено

снижение полостного и мембранного пищеварения при сохраненной всасывательной функции тонкой кишки. Получена новая информация об особенностях развития СИБР и кишечного дисбиоза при ЖКБ.

При ЖКБ обнаружены изменения количественного и качественного состава ЖК в желчи и крови, сопряженные с нарушением гидролизных процессов в тонкой кишке и уровнем СИБР. Применение нового подхода в оценке нарушений ЭГЦ ЖК, не используемого ранее, открывает возможности в понимании механизмов желчного камнеобразования.

Выявлены новые взаимосвязи между уровнем некоторых гормонов и гидролизно-резорбционным процессом в тонкой кишке. Показана прямая зависимость между базальным уровнем инсулина и СИБР, обратная – между содержанием кортизола в крови и СИБР.

Дано клинико-патогенетическое обоснование использования энзистала и инозина в составе комплексной терапии больных предкаменной стадией ЖКБ.

Практическая значимость работы

В ходе комплексного исследования выявлены особенности нарушений функционального состояния кишечника в зависимости от стадии ЖКБ, установлена роль кишечной микрофлоры в нарушении процесса ЭГЦ ЖК. Изучение клинических энтеральных симптомов, особенностей нарушений гидролизно-резорбционных процессов и функционального состояния гепатобилиарной системы (ГБС) содействуют выбору патогенетически обоснованной коррекции функционального состояния кишечника.

Методология и методы исследования

В работе использовались клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования – больные ЖКБ. Предмет исследования – оценка функционального состояния кишечника у больных предкаменной и каменными стадиями ЖКБ, включающая исследование полостного и мембранного пищеварения, всасывания, кишечного микробиоценоза и ультраструктурных изменений. Сравнительная оценка функционального состояния кишечника в динамике стандартного и экспериментального лечения больных предкаменной стадией ЖКБ.

Положения, выносимые на защиту

1. В развитии клинических энтеральных симптомов у больных ЖКБ важное значение

имеют разнообразные нарушения пищеварения и всасывания.

2. В нарушении функционального состояния кишечника и формировании литогенной желчи у больных ЖКБ существенное значение принадлежит СИБР и кишечному дисбиозу, способствующим нарушению ЭГЦ ЖК.

3. В развитии энтеральных нарушений у больных ЖКБ значительную роль оказывают гормональные факторы.

4. Включение в состав комплексной терапии больных предкаменной стадией ЖКБ энзистала и инозина способствует регрессу клинических проявлений за счет улучшения пищеварения и всасывания в тонкой кишке, нормализации кишечного микробиоценоза и улучшения метаболических показателей.

Внедрение в практику

Способ коррекции функционального состояния кишечника у больных предкаменной стадией ЖКБ внедрен в практику гастроэнтерологического и терапевтических отделений БУЗ УР «ГКБ №8 им. Однопозова И.Б. МЗ УР» города Ижевска, в учебный процесс студентов на кафедре пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Связь работы с научными программами

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета лечебного факультета ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России 9.12.2014 (протокол №2). Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной программы НИР, номер государственной регистрации темы: АААА-А17-117110920039-0.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация выполнена по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, так как в ней представлена клиничко-функциональная характеристика кишечника при ЖКБ с использованием клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования, сравнительная оценка терапевтической эффективности энзистала и инозина в составе комплексной терапии больных предкаменной стадией ЖКБ и стандартного лечения (содержание пунктов 2, 4 из Паспорта специальности).

Апробация работы и публикации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 41-й научной сессии ЦНИИГ «Расширяя границы» (5-6 марта 2015, Москва), XV межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной 70-летию победы в Великой Отечественной войне «Современные аспекты медицины и биологии» (20 апреля 2015, Ижевск), XXI Объединенной Российской Гастроэнтерологической Неделе (12-14 октября 2015, Москва), 42-й научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику» (2-3 марта 2016, Москва), XVIII Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2016» (16-18 мая 2016, Санкт-Петербург), XXII Объединенной Российской Гастроэнтерологической Неделе (3-5 октября 2016, Москва), 43-й научной сессии ЦНИИГ «От традиций к инновациям» (2-3 марта 2017, Москва), XIX международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2017» (15-17 мая 2017, Санкт-Петербург), внутрибольничных конференциях БУЗ УР «ГКБ №8 им. Однопозова И.Б. МЗ УР» города Ижевска.

По теме диссертации опубликовано 20 работ (из них 7 в рекомендованных ВАК изданиях).

Апробация работы проведена на заседании научной проблемной комиссии по кардиологии и внутренним болезням ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол заседания № 1/2 от 19 сентября 2017 года).

Личный вклад автора в исследование

Личное участие автора выразилось в определении цели и задач исследования, разработке методов его выполнения, проведении обследования больных, изучении полученных показателей. Проведена статистическая обработка результатов, подготовлены публикации и написана диссертация.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 165 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст иллюстрирован 23 таблицами, 18 рисунками, 10 фотографиями, 7 клиническими примерами. Список литературы включает 202 источника российских и 75 – зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования, материалы и методы исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

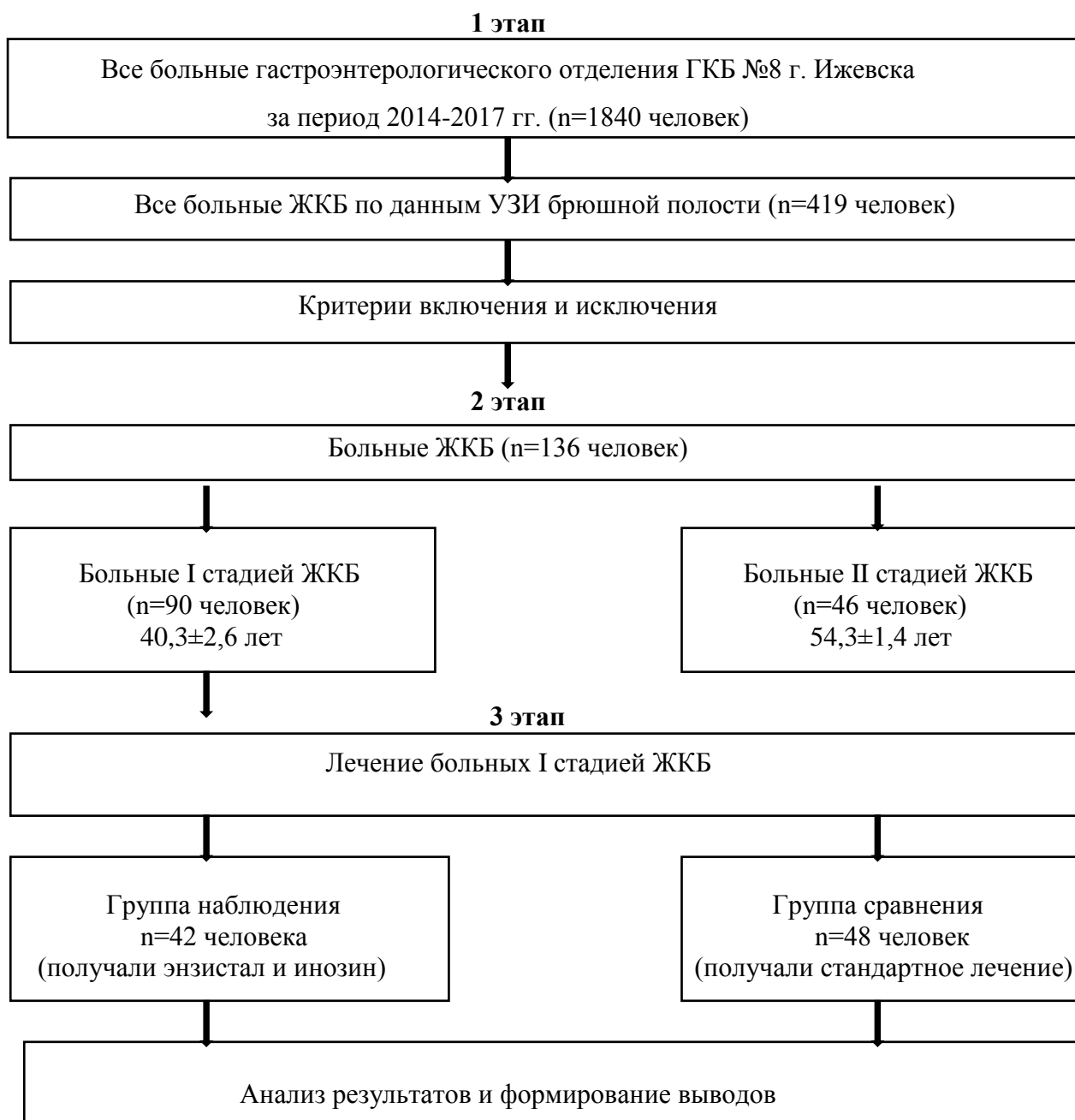


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Среди больных, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении ГKB №8 г. Ижевска, за период 2014-2017 гг. (1840 человек) методом типологической выборки были отобраны все больные ЖКБ по данным УЗИ органов брюшной полости (419 человек). Диагноз ЖКБ был установлен согласно классификации, принятой на III съезде Научного общества гастроэнтерологов России (2002). Из всех больных, учитывая критерии

включения и исключения, была сформирована группа 136 человек. Больные были в возрасте от 18 до 60 лет. Женщин было обследовано 104 (76,5%), мужчин – 32 (23,5%). Обследование и лечение больных проводилось на основе информированного добровольного согласия с соблюдением этических принципов.

Далее все больные ЖКБ были разделены на 2 группы в зависимости от стадии – I или II. Больных I стадией ЖКБ было 90. Средний возраст составил $40,3 \pm 2,6$ лет. Среди них, по данным УЗИ брюшной полости, густая неоднородная желчь была выявлена у 67 (74,4%) больных, замазкообразная желчь – у 23 (25,6%) больных. Больных II стадией было 46. Средний возраст составил $54,3 \pm 1,4$ лет. Независимо от стадии ЖКБ, средний возраст женщин был $52,5 \pm 2,2$ лет, мужчин – $40 \pm 1,7$ лет.

Затем среди больных предкаменной стадией ЖКБ были сформированы 2 подгруппы – наблюдения и сравнения. Рандомизация была проведена на стадии формирования групп с использованием метода простой рандомизации с помощью таблиц случайных чисел. В группу наблюдения были включены 42 больных, получавших в составе комплексной терапии энзистал, содержащий ферменты поджелудочной железы, гемицеллюлазу и ЖК, в сочетании с инозином, активизирующим метаболические и регенераторные процессы в слизистой оболочке кишечника. В группу сравнения были включены 48 больных, получавших стандартное лечение в отношении предкаменной стадии ЖКБ (спазмолитики и урсодезоксихолевая кислота при отсутствии противопоказаний). Полученные данные клинических и лабораторно-инструментальных исследований сравнивались с аналогичными показателями контрольной группы, которую составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 58 лет, не имевших жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта.

Критерии включения:

- 1) пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 60 лет;
- 2) наличие I и II стадии ЖКБ;
- 3) наличие подписанного пациентом информированного добровольного согласия.

Критерии исключения:

- 1) гепатиты и циррозы печени;
- 2) заболевания эндокринной системы;
- 3) онкологические заболевания и туберкулез различной локализации;
- 4) воспалительные заболевания кишечника;
- 5) целиакия;
- 6) лактазная недостаточность;
- 7) заболевания дыхательной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем в стадии декомпенсации;

- 8) психические заболевания и тяжелые неврологические расстройства;
- 9) ВИЧ-инфекция;
- 10) непереносимость исследуемых лекарственных препаратов;
- 11) беременность и лактация;
- 12) отсутствие подписанного пациентом информированного добровольного согласия.

Основными методами обследования больных были клинические (анамнез и объективное исследование), лабораторные и инструментальные.

В оценке белкового обмена (уровень общего белка и альбуминов в крови), липидного обмена (содержание общего ХС и триглицеридов в крови) использовался анализатор FP-901(M) фирмы «Labsystems» (Finland). Углеводный обмен изучали по уровню глюкозы в крови и результатам глюкозотолерантного теста. Содержание глюкозы в крови исследовали на анализаторе «ЭКСКАН-Г» с глюкозооксидазной мембраной МГ-1. Пигментный обмен оценивали по концентрации в крови общего, прямого и непрямого билирубина методом Ендрассика-Грофа.

Определение натрия, калия, ионизированного кальция в крови проводили на аппарате «Isoline». Показатели обмена железа (сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки – ОЖСС, коэффициент насыщения трансферрина – КНТ) оценивали колориметрическим методом с феррозином без депротеинизации. Биохимические показатели (аланинаминотрансфераза – АлТ, аспартатаминотрансфераза – АсТ, амилаза, щелочная фосфатаза – ЩФ, гаммаглутамилтранспептидаза – ГГТП) изучали с помощью анализатора фирмы «Labsystems» (Finland).

Полученные результаты общего белка и альбуминов выражали в г/л, ХС и триглицеридов – в ммоль/л, глюкозу – в ммоль/л, билирубин – в мкмоль/л, уровень натрия, калия, ионизированного кальция – в ммоль/л, концентрацию сывороточного железа и ОЖСС – в мкмоль/л, КНТ – в %, АлТ и АсТ – в ед/л, амилазу, ЩФ, ГГТП – в ммоль/л.

Всем больным проводилось копрологическое исследование.

Функциональное состояние кишечника у больных ЖКБ оценивалось с помощью функциональных нагрузочных проб с различными сахарами. Полостное и мембранное пищеварение изучалось по усвоению дисахарида сахарозы и полисахарида растворимого крахмала (Фролькис А.В., 1980; Кольцов П.А., Шатихин А.И., 1994). Для оценки всасывательной функции тонкой кишки использовалась глюкоза (Шептулин А.А., 2001; Марданов Д.Н., 2004.). Методика всех проб аналогична: сначала у больных осуществляли забор крови для определения гликемии натощак, затем они принимали внутрь 50 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл теплой воды. Для определения прироста гликемии через 30, 60 и 120 минут после нагрузки глюкозой, сахарозой или крахмалом заборы крови повторяли.

Состояние кишечной микробиоты оценивали путем выявления СИБР и кишечного дисбиоза. Оценка СИБР осуществлялась при помощи результатов водородных дыхательных тестов, выполненных с помощью аппарата ЛактофаН2 фирмы АМА (Санкт-Петербург). Водородный дыхательный тест начинается с измерения базального уровня водорода натощак. Затем пациент принимает внутрь 20 г лактулозы, растворенной в 200 мл кипяченой воды, после чего концентрация водорода в выдыхаемом воздухе определяется с интервалом каждые 20 минут в течение 2 часов.

Дисбиоз кишечника выявляли путем посева кала на различные селективные среды. Состояние кишечной микрофлоры изучали по количеству в 1 г кала кишечных палочек, включая лактозонегативные и гемолитические штаммы, лакто- и бифидобактерий, стрепто- и энтерококков, содержанию золотистого стафилококка, клостридий, дрожжеподобных грибов, клебсиелл, протей, синегнойной палочки и прочих условнопатогенных микроорганизмов (Володин Н.Н. и соавт., 2002). Оценку по степени тяжести дисбиоза проводили согласно классификации И.Б. Куваевой, К.С. Ладодо (1991).

С целью исключения воспалительных заболеваний кишечника больным проводили колоноскопию и исследование кальпротектина в кале методом иммуноферментного анализа.

ЭГЦ ЖК оценивали путем биохимического исследования желчи, при котором определяли содержание общего количества ЖК (ориентировочно по холевой кислоте) и ХС с помощью спектрофотометрического метода, после чего высчитывали холатохолестериновый коэффициент для каждой порции желчи. Желчь получали у пациентов путем многофракционного дуоденального зондирования, методика подробно описана в литературе (Вахрушев Я.М., Шкатова Е.Ю., 2002; Хохлачева Н.А., 2012). Фракции ЖК в желчи и крови определяли на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия). Измерения проводились в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов в диапазоне m/z от 100 до 2000. Напряжение на капилляре 4500 В. В качестве газа-осушителя использовался азот с температурой 300⁰С и расходом 8 л·мин⁻¹. Желчь растворяли в дистиллированной воде в концентрации 1:1. Затем 1 мкл раствора доводили водой до 1 мл. Результаты анализировали, используя программу DataAnalysis 4.0 (Bruker Daltonik GmbH Бремен, Германия).

Исследование содержания кортизола, инсулина, гастринина, свободного тироксина (Т₄) и тиреотропного гормона (ТТГ) в периферической крови проводилось с помощью электрохемилюминисцентного иммуноанализа.

Для детальной оценки изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки использовали результаты эндоскопического и гистологического исследования. Фиброгастродуоденоскопия (ФГС) проведена эндофиброскопом фирмы «Olympus CIF-XQ-20». Морфологическому исследованию подвергались биоптаты из 3-5 кусочков слизистой оболочки

луковицы и постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки, имеющих наиболее выраженные отклонения от нормы.

Всем больным проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате «SHIMADZU SDN-500» (Япония). Колоноскопия проводилась фиброколоноскопом фирмы «Olympus» для исключения онкопатологии и воспалительных заболеваний кишечника.

Лабораторные и инструментальные методы исследования проводили больным до и непосредственно после курса лечения, и далее в отдалённые сроки (через 1 и 2 года после проводимой терапии).

Расчет необходимого числа наблюдений был проведен на основе расчета объема выборки с уровнем статистической мощности исследования $p=0,80$ и выполнен с помощью статистических программных пакетов Statistica 6.1 компании Stat Soft, позволяющих оценить выборочную совокупность, как соответствующую нормальному распределению. Рандомизация больных была проведена на стадии формирования групп с использованием метода простой рандомизации с помощью таблиц случайных чисел.

При проведении исследования использовались параметрические (расчет относительных величин, средней и ошибки средней, критерия Стьюдента) и непараметрические (расчет критерия ранговой корреляции Спирмена) методы. В ряде случаев использовалось правило исключения «выскакивающих» значений. Межгрупповые различия считали статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами $(p)<0,05$. Используемые нами статистические методы позволили оценить мощность исследования, объем выборки, достоверность различных показателей, выявить значимую корреляционную зависимость между показателями.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди сопутствующих заболеваний со стороны органов пищеварительной системы у больных ЖКБ преобладали хронические панкреатиты – у 37 (41,1%) больных I стадией ЖКБ и у 20 (43,5%) больных II стадией ЖКБ, хронические гастриты – у 30 (33,3%) и 17 (37,0%), неалкогольная жировая болезнь печени – у 22 (24,4%) и 18 (39,1%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у 20 (22,2%) и 16 (34,8%) соответственно. Полученные данные мы объясняем тесной анатомо-физиологической взаимосвязью гепатопанкреатоэнтеральной зоны.

Среди сопутствующих заболеваний других органов и систем, по данным анамнеза, наиболее часто встречалась патология сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия) у 29 (32,2%) больных I стадией ЖКБ и у 28 (60,9%) больных

II стадией ЖКБ. Эту особенность мы связываем с общностью отдельных патогенетических механизмов ЖКБ и заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Клиническими энтеральными симптомами у больных ЖКБ были вздутие и урчание в животе (у 65,6% больных I стадией ЖКБ и 71,7% больных II стадией ЖКБ), боли в околопупочной области (у 20,0% и 21,7%), различные нарушения стула: по типу запоров (у 31,1% и 28,3%), поносов (у 16,7% и 17,4%), чередования запоров и поносов (у 10,0% и 6,5% больных соответственно). Нередко встречались и общие неспецифические симптомы, вызванные, вероятно, трофическими нарушениями – общая слабость (у 44,4% больных I стадией ЖКБ и 54,3% больных II стадией ЖКБ), ломкость ногтей (у 31,1% и 10,9%), выпадение волос (у 31,1% и 10,9%), сухость кожи (у 31,1% и 21,7%), снижение аппетита (у 20,0% и 21,7% больных соответственно) и другие.

При объективном исследовании, больные ЖКБ часто были повышенного питания (в 24,5% случаев при I и в 68,8% случаев при II стадии ЖКБ). Обложенность языка желтым налетом выявлена у 51,1% и 54,3%, болезненность живота в околопупочной области – у 27,8% и 43,5%, по ходу толстой кишки – у 10,0% и 21,7%, вздутие и урчание в животе при пальпации – у 34,4% и 43,5%, положительные пузырьные симптомы – у 54,4% и 58,7% больных соответственно. Это может свидетельствовать о прогрессировании функциональных нарушений в кишечнике, особенно у больных II стадией ЖКБ. У отдельных больных было выявлено увеличение размеров печени (в 6,7% случаев при I стадии и в 21,7% случаев при II стадии ЖКБ).

Концентрация глюкозы в крови через 30 минут после приема растворимого крахмала, независимо от стадии ЖКБ, была достоверно снижена в сравнении с контрольной группой, а через 60 минут имела тенденцию к снижению. Прирост гликемии составил $0,17 \pm 0,04$ ммоль/л у больных I стадией ЖКБ, $0,03 \pm 0,01$ ммоль/л – у больных II стадией ЖКБ, $2,09 \pm 0,41$ ммоль/л – у контрольной группы. Выявленные изменения в переваривании крахмала свидетельствуют о снижении полостного пищеварения в тонкой кишке у больных ЖКБ.

При изучении мембранного пищеварения выявлено его нарушение у больных II стадией ЖКБ: концентрация глюкозы в крови через 30 минут после приема сахарозы была достоверно снижена по сравнению с группой контроля и группой больных I стадией ЖКБ. Прирост гликемии составил $2,57 \pm 0,34$ ммоль/л у больных I стадией ЖКБ, $1,07 \pm 0,4$ ммоль/л – у больных II стадией ЖКБ, $2,05 \pm 0,43$ ммоль/л – у контрольной группы.

Проведенные нами исследования всасывательной функции тонкой кишки показали достоверное увеличение прироста гликемии после перорального приема глюкозы при всех стадиях ЖКБ в сравнении с контролем. Прирост гликемии составил $3,1 \pm 0,2$ ммоль/л у больных I стадией ЖКБ, $3,85 \pm 0,34$ ммоль/л – у больных II стадией ЖКБ, $2,32 \pm 0,12$ ммоль/л – у контрольной

группы. При этом было отмечено, что при II стадии ЖКБ восстановление уровня гликемии происходит медленнее, чем при I стадии ЖКБ.

При проведении водородного дыхательного теста с лактулозой у 82,7% больных ЖКБ был выявлен СИБР. При этом среди всех обследованных у 70% больных СИБР развивался на фоне недостаточности илеоцекального запирающего аппарата, у 30% - при сохраненной функции илеоцекального запирающего аппарата. У 15,8% больных ЖКБ было выявлено сочетание СИБР с дисбиозом толстой кишки, у 10,5% пациентов был выявлен изолированный дисбиоз толстой кишки.

При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная отрицательная связь между СИБР и приростом гликемии после нагрузки растворимым крахмалом ($r=-0,64$, $p<0,05$), то есть, чем более выражен СИБР, тем сильнее страдает полостное пищеварение в тонкой кишке. Между СИБР и мембранным пищеварением также отмечена умеренная отрицательная связь ($r=-0,53$, $p<0,05$), то есть, чем более выражен СИБР, тем меньше прирост гликемии после нагрузки сахарозой, тем сильнее страдает мембранное пищеварение. Связь между СИБР и всасыванием в тонкой кишке – положительная, средней силы ($r=0,41$, $p>0,05$), то есть на фоне усиленного всасывания, что наблюдается при обеих стадиях ЖКБ, увеличивается и СИБР, и, следовательно, происходит бактериальная транслокация в кровь и далее в желчь, что, вероятно, способствует дальнейшему прогрессированию ЖКБ.

По результатам посева кала, у 94,7% больных ЖКБ был выявлен дисбиоз толстой кишки. В большей степени отмечено снижение количества лактобактерий (менее 10^7 КОЕ/г у 41,1% больных I стадией ЖКБ и у 43,5% больных II стадией ЖКБ) и бифидобактерий (менее 10^9 КОЕ/г у 13,3% больных I стадией ЖКБ и у 21,7% больных II стадией ЖКБ). Также выявлен дисбаланс в количестве и качестве кишечных палочек, среди которых отмечено увеличение лактозонегативных (у 17,8% больных I стадией ЖКБ и у 28,3% больных II стадией ЖКБ) и гемолитических (у 17,8% и у 13,0% больных соответственно) штаммов на фоне уменьшения доли полноценных кишечных палочек (у 13,3% больных I стадией ЖКБ и у 28,3% больных II стадией ЖКБ). У многих больных, независимо от стадии ЖКБ, в кале высевался золотистый стафилококк и другие виды стафилококков, дрожжевые грибки и различные условно-патогенные энтеробактерии. Структура дисбиотических нарушений находилась в зависимости от стадии ЖКБ – при II стадии наблюдались более выраженные изменения в микрофлоре кишечника. При I стадии ЖКБ встречался чаще дисбиоз 1 степени, а при II стадии ЖКБ - дисбиоз 2 и 3 степени.

При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная отрицательная связь ($r=-0,58$) между степенью дисбиоза и приростом гликемии после нагрузок растворимым крахмалом и сахарозой. То есть, чем сильнее выражено нарушение толстокишечного микробиоценоза, тем значительно снижается полостное и пристеночное пищеварение в тонкой кишке. К тому же, по

данным Я.М. Вахрушева и Н.В. Бакановой (2015), чем значительнее дисбиоз, тем сильнее страдает моторика толстой кишки и функция илеоцекального клапана.

В результате проведенных исследований была отмечена тенденция к снижению общего количества ЖК в крови у больных ЖКБ ($1,43 \pm 0,51$ мг/мл) по сравнению с контрольной группой ($2,14 \pm 0,92$ мг/мл). При анализе отдельных фракций ЖК выявлено уменьшение содержания хенодезоксихолевой и дезоксихолевой кислот при увеличении концентрации урсодезоксихолевой, гликохолевой, гликодезоксихолевой, таурохолевой и тауродезоксихолевой кислот, то есть, снижение свободных и повышение конъюгированных ЖК.

При исследовании желчи у больных предкаменной стадией ЖКБ также отмечено снижение ЖК и в пузырной ($22,8 \pm 2,2$ ммоль/л, $p < 0,05$), и в печеночной ($7,0 \pm 1,4$ ммоль/л, $p < 0,05$) порциях по сравнению с контролем ($54,6 \pm 5,4$ ммоль/л и $17,4 \pm 2,9$ ммоль/л соответственно). При этом установлена прямая корреляция между уровнем конъюгированных ЖК в желчи и всасыванием в тонкой кишке ($r = 0,52$, $p < 0,05$) и обратная связь между уровнем деконъюгированных ЖК в желчи и всасыванием в тонкой кишке ($r = -0,6$, $p < 0,05$). То есть, на фоне усиления резорбционной функции тонкой кишки повышается всасывание конъюгированных ЖК. Ускорение возврата конъюгированных ЖК в печень по принципу обратной связи уменьшает синтез свободных ЖК в гепатоцитах и экскрецию в желчь.

В ходе исследования было проведено изучение гормонов в периферической крови у больных ЖКБ, при этом выявлено достоверное снижение базального уровня гастрин, тенденция к уменьшению тиреоидных гормонов (T_4 и ТТГ), достоверное увеличение кортизола и инсулина по сравнению с контрольной группой (таблица 1).

Таблица 1

Базальный уровень гормонов в периферической крови у больных ЖКБ

Обследуемые группы	Гастрин (пг/мл)	Инсулин (мкМЕ/мл)	Кортизол (нмоль/л)	ТТГ (мМЕ/л)	T_4 (пмоль/л)
Больные I стадией ЖКБ	$24,27 \pm 2,24^*$ (n=7)	$12,48 \pm 0,5^{* **}$ (n=7)	$469,5 \pm 7,7^{* **}$ (n=7)	$1,72 \pm 0,18$ (n=7)	$16,72 \pm 0,83$ (n=7)
Больные II стадией ЖКБ	$28,8 \pm 1,87^*$ (n=10)	$14,58 \pm 0,87^*$ (n=10)	$677 \pm 20,5^*$ (n=10)	$1,96 \pm 0,2$ (n=10)	$16,54 \pm 0,49$ (n=10)
Контрольная группа	$66,13 \pm 2,45$ (n=15)	$10,47 \pm 0,65$ (n=15)	$419,3 \pm 12,82$ (n=15)	$2,08 \pm 0,07$ (n=15)	$16,8 \pm 0,43$ (n=15)

Примечание: * - достоверные изменения по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$);

** - достоверные изменения по отношению к группе больных со II стадией ЖКБ ($p < 0,05$);

n - количество наблюдений.

На основании проведенных нами исследований установлены корреляционные связи между содержанием гормонов в периферической крови и некоторыми показателями функционального состояния кишечника у больных ЖКБ. Как отмечено в таблице 2, имеется

умеренная прямая зависимость между кортизолом и приростом гликемии после нагрузки глюкозой. То есть, чем выше кортизол, тем интенсивней происходит всасывание. Наши данные согласуются с результатами проведенных в экспериментах исследований Громовой Л.В. и соавт. (2014, 2016), которые связывают усиление всасывания глюкозы при избытке кортикостероидов с тенденцией к увеличению концентрации транспортеров глюкозы SGLT1 и GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов. Между кортизолом с одной стороны и полостным и мембранным пищеварением с другой стороны также выявлены умеренные положительные связи.

Между всасыванием и инсулином выявлена сильная положительная связь. Влияние инсулина на всасывание связывают с изменением моторно-секреторной активности тонкой кишки за счет повышения активности Na-K-АТФ-азы и уровня гликогена в стенке кишечника (Вахрушев Я.М., Кудрина С.В., 1997), его положительным влиянием на анаболические процессы в слизистой оболочке тонкой кишки и желудка (Марданов Д.Н., 2004).

ТТГ положительно влияет на все этапы гидролизно-резорбционного процесса в тонкой кишке, Т₄, в противовес, отрицательно влияет на процессы пищеварения и всасывания. Известно, что гастрин угнетает всасывание глюкозы (Уголев А.М., Радбиль О.С., 1995). Так и у обследованных нами больных между всасыванием и гастрином выявлена средней силы отрицательная связь.

Таблица 2

Корреляционный анализ между базальным уровнем гормонов в периферической крови и некоторыми показателями функционального состояния тонкой кишки у больных ЖКБ

Показатели	Гастрин	Инсулин	Кортизол	ТТГ	Т ₄
Гликемия натощак	-0,48 p<0,05	-0,1 p>0,05	0,5 p<0,05	0,1 p>0,05	0,34 p>0,05
Прирост гликемии через 30 минут после нагрузки глюкозой	-0,5 p>0,05	0,96 p<0,01	0,5 p>0,05	0,96 p<0,01	-0,87 p<0,05
Прирост гликемии через 30 минут после нагрузки сахарозой	-0,6 p<0,05	-0,3 p>0,05	0,6 p<0,05	0,3 p>0,05	-0,7 p>0,05
Прирост гликемии через 30 минут после нагрузки крахмалом	-0,1 p>0,05	-0,3 p>0,05	0,65 p<0,05	0,72 p<0,05	-0,57 p>0,05

Примечание: p – достоверность показателя.

При изучении метаболических показателей отмечено снижение общего белка, альбуминов и натрия, а также тенденция к уменьшению калия и показателей обмена железа (общего железа, ОЖСС, КНТ) у больных ЖКБ по сравнению с контрольной группой.

В оценке функционального состояния кишечника важную роль имеют инструментальные методы диагностики. При проведении колоноскопии выявлены признаки колита у 35% больных I стадией ЖКБ и у 38,6% больных II стадией ЖКБ, недостаточности баугиниевой заслонки – у 20,8% и 25%, дивертикулеза толстой кишки – у 25% и 28,6%, долихосигмы – у 25% и 11%, проктосигмоидита – у 25% и 42,9% больных соответственно.

По результатам эндоскопического исследования двенадцатиперстной кишки, являющейся начальным отделом тонкой кишки, у 100% больных ЖКБ выявлены признаки ее воспаления. Визуальная картина воспалительного процесса была подтверждена морфологическим изучением биоптатов. У обследованных пациентов отмечены воспалительно-дистрофические изменения слизистой оболочки луковицы и постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки (уменьшение толщины слизистой оболочки, инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками, изменение высоты ворсинок и другие) в 83,3% случаев.

В ходе проводимой терапии в обеих группах в процессе лечения была отмечена положительная динамика в отношении клинических симптомов, однако включение в состав традиционной терапии энзистала и инозина превосходило в устранении болей в животе, метеоризма, горечи во рту, тошноты, расстройств стула в сравнении со стандартным лечением.

В ходе лечения был отмечен положительный эффект и в отношении функционального состояния тонкой кишки (таблица 3).

Прирост гликемии после перорального приема растворимого крахмала в группе наблюдения после комплексного лечения увеличился до $0,83 \pm 0,16$ ммоль/л по сравнению с исходным значением $0,15 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$), в группе сравнения практически не изменился (до лечения – $0,14 \pm 0,06$ ммоль/л, после лечения – $0,1 \pm 0,05$ ммоль/л, $p > 0,05$). Прирост гликемии после приема сахарозы после лечения в группе наблюдения увеличился по сравнению с уровнем до лечения ($2,53 \pm 0,14$ и $1,57 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$), в группе сравнения имел тенденцию к увеличению ($1,86 \pm 0,17$ и $1,57 \pm 0,2$ ммоль/л соответственно, $p > 0,05$). Прирост гликемии после приема глюкозы в группе наблюдения до лечения составил $3,1 \pm 0,1$ ммоль/л, после лечения – $2,3 \pm 0,14$ ммоль/л ($p < 0,05$); в группе сравнения он существенно не изменился ($3,39 \pm 0,2$ и $3,07 \pm 0,17$ ммоль/л соответственно, $p > 0,05$). То есть, наблюдалось улучшение и полостного, и мембранного пищеварения, и всасывания в тонкой кишке, наиболее выраженное в группе наблюдения.

Проводимая комплексная терапия положительно влияла и на состояние микробиоты в тонкой кишке – у больных группы наблюдения достоверно снизился прирост концентрации

водорода до $8,79 \pm 0,72$ ppm к 60-й минуте исследования по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$), у больных группы сравнения – лишь до $24,08 \pm 1,14$ ppm ($p > 0,05$).

Таблица 3

Характеристика полостного и пристеночного пищеварения, всасывания в тонкой кишке в процессе лечения больных ЖКБ (ммоль/л)

Функциональные пробы	Гликемия	Обследованные больные				
		Группа наблюдения		Группа сравнения		Группа контроля (n=15)
		До лечения (n=35)	После лечения (n=35)	До лечения (n=20)	После лечения (n=20)	
Проба с глюкозой	Натощак	$5,24 \pm 0,18\#$	$4,34 \pm 0,19^*$ **	$5,06 \pm 0,07\#$	$4,88 \pm 0,12$	$4,23 \pm 0,37$
	Через 30 минут после нагрузки	$8,32 \pm 0,38\#$	$6,64 \pm 0,36^*$ **	$8,45 \pm 0,23\#$	$7,95 \pm 0,3$	$6,96 \pm 0,4$
	Через 1 час после нагрузки	$7,87 \pm 0,57$	$5,98 \pm 0,32^*$ **	$7,98 \pm 0,3$	$7,6 \pm 0,12$	$7,12 \pm 0,42$
	Через 2 часа после нагрузки	$4,98 \pm 0,44$	$4,46 \pm 0,1$	$4,64 \pm 0,52$	$4,81 \pm 0,13$	$4,41 \pm 0,39$
Проба с сахарозой	Натощак	$4,72 \pm 0,34$	$4,02 \pm 0,17$	$4,58 \pm 0,4$	$4,33 \pm 0,25$	$4,32 \pm 0,27$
	Через 30 минут после нагрузки	$6,27 \pm 0,1\#$	$6,57 \pm 0,04^*$ **	$6,13 \pm 0,23\#$	$6,17 \pm 0,12$	$6,93 \pm 0,18$
	Через 1 час после нагрузки	$6,22 \pm 0,24\#$	$5,4 \pm 0,17^*$ **	$6,12 \pm 0,3\#$	$5,93 \pm 0,16$	$7,16 \pm 0,27$
	Через 2 часа после нагрузки	$4,43 \pm 0,38$	$3,92 \pm 0,18$	$4,23 \pm 0,17\#$	$4,13 \pm 0,37$	$5,36 \pm 0,42$
Проба с крахмалом	Натощак	$4,86 \pm 0,2$	$3,65 \pm 0,2^*$	$4,9 \pm 0,12$	$4,31 \pm 0,28$	$4,16 \pm 0,35$
	Через 30 минут после нагрузки	$4,73 \pm 0,05\#$	$4,48 \pm 0,06^*$	$4,77 \pm 0,07\#$	$4,41 \pm 0,12^*$	$6,68 \pm 0,29$
	Через 1 час после нагрузки	$4,49 \pm 0,24\#$	$4,24 \pm 0,17$	$4,21 \pm 0,33\#$	$4,17 \pm 0,21$	$5,8 \pm 0,54$
	Через 2 часа после нагрузки	$4,26 \pm 0,12$	$3,87 \pm 0,18$	$4,13 \pm 0,12$	$4,09 \pm 0,32$	$4,72 \pm 0,37$

Примечание: * - достоверные изменения по отношению к уровню до лечения ($p < 0,05$);
 ** - достоверные изменения по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$);
 # - достоверные изменения по отношению к группе контроля ($p < 0,05$);
 n - число наблюдений.

На фоне комплексной терапии в группе наблюдения боли в правом подреберье полностью исчезли у 12 (80,0%) больных, уменьшились – у 3 (20,0%) больных. Горечь во рту исчезла у 12 (85,7%) больных, тошнота перестала беспокоить 17 (94,4%), рвота – 6 (100,0%), отрыжка – 14 (87,5%) больных соответственно. В группе сравнения положительная динамика от стандартной терапии была менее выраженной. Боли в правом подреберье исчезли – у 6 (35,3%), уменьшились у 11 (64,7%) больных. Горечь во рту перестала беспокоить 10 (58,8%), тошнота – 15 (78,9%),

рвота – 8 (100,0%), отрыжка – 13 (68,4%) больных соответственно. У пациентов группы наблюдения улучшились лабораторные показатели АлТ, ЩФ, ГГТП, общий билирубин по сравнению с уровнем до лечения. По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости БС исчез у 33,4% больных группы наблюдения и лишь у 12,5% больных группы сравнения. Отмечено улучшение эхографического состояния печени, что проявлялось уменьшением частоты выявления стеатогепатоза с 24,6% до 14,6% у больных группы наблюдения и с 39,8% до 34,7% больных группы сравнения.

После лечения у пациентов группы наблюдения улучшились гормональные показатели: достоверно повысился уровень гастрин, наблюдалась тенденция к увеличению ТТГ и Т₄, достоверно снизились инсулин и кортизол (таблица 4). В группе сравнения существенной динамики в секреции гормонов не было выявлено.

Таблица 4

Гормоны в сыворотке крови у больных ЖКБ в процессе лечения

Гормоны	Обследованные больные				Группа контроля (n=15)
	Группа наблюдения		Группа сравнения		
	До лечения (n=10)	После лечения (n=10)	До лечения (n=10)	После лечения (n=10)	
Гастрин	24,27±2,24#	40,98±5,1* **	25,19±2,42#	28,1±1,73	66,15±2,45
Инсулин	11,58±0,87	5,33±1,01* **	11,88±0,53	12,39±1,3	10,47±0,66
Кортизол	469,6±7,7#	366,5±12,4* **	456,2±10,1#	441,4±14,7	419,4±12,82
ТТГ	1,72±0,19	1,8±0,04	1,67±0,2	1,76±0,1	2,09±0,09
Т ₄	14,86±1,02#	16,74±0,32	15,1±0,85#	16,9±0,41	18,9±0,26

*Примечание: * - достоверные изменения по отношению к уровню до лечения (p<0,05);*

*** - достоверные изменения по отношению к группе сравнения (p<0,05);*

- достоверные изменения по отношению к группе контроля (p<0,05);

n - число наблюдений.

По данным отдаленных наблюдений, в течение первого года после комплексного лечения у пациентов не было отмечено рецидива клинических энтеральных симптомов и проявлений ЖКБ. В течение второго года после лечения большинство лабораторных показателей у пациентов постепенно ухудшались. При проведении водородного дыхательного теста через 12 месяцев после терапии выявлено увеличение среднего градиента водорода до 24,18±3,26 ppm (p>0,05), что практически соответствует исходному значению.

Таким образом, положительные изменения тонкокишечных функций после комплексной терапии в отдаленные сроки постепенно нивелируются, что свидетельствует о необходимости

повторных курсов лечения, частота которых должна определяться индивидуально по результатам повторных обследований больных.

ВЫВОДЫ

1. Клиническими энтеральными симптомами у больных ЖКБ являются вздутие и урчание в животе (у 65,6% больных I стадией ЖКБ и 71,7% больных II стадией ЖКБ), боли в околопупочной области (у 20,0% и 21,7%), различные нарушения стула: запоры (у 31,1% и 28,3%), поносы (у 16,7% и 17,4%), чередование поносов и запоров (у 10,0% и 6,5% больных соответственно). При исследовании гидролизно-резорбционного процесса установлено снижение полостного пищеварения на 91,87% у больных I стадией ЖКБ и на 98,56% у больных II стадией ЖКБ, уменьшение мембранного пищеварения – на 52,2% у больных II стадией ЖКБ, повышение всасывания – на 33,6% у больных I стадией ЖКБ и на 65,9% у больных II стадией ЖКБ.

2. В ходе проведения водородных дыхательных тестов с лактулозой обнаружен СИБР у 82,7% больных ЖКБ. При этом в 70% случаев СИБР был на фоне недостаточности илеоцекального клапана, в 30% случаев – при сохраненной функции илеоцекального клапана, в 15,8% случаев – сочетался с дисбиозом кишечника. Дисбиоз по результатам посева кала выявлен у 94,7% больных. При исследовании ЖК у больных ЖКБ отмечено снижение их общего количества в крови, в пузырной и печеночной порциях желчи. При анализе отдельных фракций ЖК в крови выявлено уменьшение содержания свободных ЖК (хенодезоксихолевой и дезоксихолевой) при увеличении концентрации конъюгированных ЖК (урсодезоксихолевой, гликохолевой, гликодезоксихолевой, таурохолевой и тауродезоксихолевой).

3. Нейрогормональные нарушения у больных ЖКБ представлены достоверным снижением базального уровня гастрина, увеличением кортизола и инсулина, тенденцией к снижению тиреоидных гормонов в периферической крови. Полученные данные позволили выявить новые патофизиологические закономерности, касающиеся роли гормонов в нарушении функционального состояния кишечника и развитии СИБР у больных ЖКБ.

4. Включение в комплексную терапию больных предкаменной стадией ЖКБ энзистала в сочетании с инозином оказывает выраженный терапевтический эффект. При этом, помимо положительной динамики клинических симптомов и показателей функционального состояния кишечника, наблюдаются благоприятные сдвиги со стороны ГЭС. Данные наблюдений в отдаленном периоде показали необходимость курсового приема энзистала и инозина не реже 1 раза в год.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным ЖКБ, имеющим клинические признаки энтеральных нарушений, целесообразно применять комплексное обследование, так как нередко выявляются парциальные нарушения пищеварения и всасывания в тонкой кишке.

2. При оценке пищеварительной функции тонкой кишки следует одновременно исследовать СИБР, имеющий важное значение в нарушении полостного и пристеночного гидролиза в тонкой кишке.

3. В связи с доказанным участием кишечной микрофлоры в нарушении ЭГЦ ЖК, являющейся одним из ключевых механизмов развития ЖКБ, больным необходимо проводить коррекцию нарушений микробиоты.

4. Использование энзистала по 1-2 таблетки 3 раза в день во время еды в сочетании с рибоксином по 2 таблетки 3 раза в день в составе комплексной терапии больных предкаменной стадией ЖКБ в течение 2 недель оказывает положительный клинический эффект и способствует восстановлению функционального состояния тонкой кишки и ГБС.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

На основе изучения механизмов нарушения ЭГЦ ЖК на этапе тонкой кишки будет предложено новое направление в профилактике ЖКБ с позиции восстановления функционального состояния кишечника.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

Список работ, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ

1. Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю., **Лукашевич А.П.**, Тренина Д.В., Шарафутдинова Д.Р., Рыбин Д.С. Функциональное состояние тонкой кишки на ранней стадии желчного камнеобразования. // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2015. – №124(12). – С. 62-66.

2. **Лукашевич А.П.**, Сучкова Е.В., Хохлачева Н.А., Горбунов А.Ю. Прогнозирование развития желчнокаменной болезни у пациентов с патологией гепатобилиарной системы. // **Практическая медицина.** – 2015. – №7(92). – С. 115-119.

3. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Горбунов А.Ю. Изучение функционального состояния тонкой кишки при желчнокаменной болезни. // **Архив Внутренней Медицины.** – 2015. – Т. 5, №5(25). – С. 22-25.

4. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П. К вопросу диагностики и патогенетической терапии энтеропатии у больных желчнокаменной болезнью. // **Архивъ внутренней медицины.** – 2016. – Т. 6, №5. – С. 38-44.

5. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П. Особенности нарушений пищеварения, всасывания и микробиоценоза в кишечнике у больных желчнокаменной болезнью. // **Терапевтический архив.** – 2017. – №89(2). – С. 28-32.

6. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Ляпина М.В. О возможных механизмах интестинального избыточного бактериального роста при желчнокаменной болезни. // **Архивъ внутренней медицины.** – 2017. – Т. 7, №3. – С. 212-216.

7. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Горбунов А.Ю., Пенкина И.А. Интестинальные механизмы в нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот при желчнокаменной болезни. // **Вестник Российской академии медицинских наук.** – 2017. – №72(2). – С. 105-111.

Работы, опубликованные в других изданиях

8. Лукашевич А.П., Зеленин В.А., Низамеева Д.М., Загребина М.К., Вахрушев Я.М. Клинико-функциональная характеристика тонкой кишки при разных стадиях желчнокаменной болезни. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: Приложение №46 (Материалы Двадцать первой Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели, 12-14 октября 2015 г., Москва). – 2015. – Том 25, №5. – С. 37.

9. Горбунов А.Ю., Лукашевич А.П., Аверина Е.О. О развитии энтеропатии на ранней стадии холелитиаза. // ДОКТОР.РУ. Гастроэнтерология. Часть II. – 2015. – №2(103). – С. 40.

10. Лукашевич А.П., Сергеева Е.С., Тухватуллина А.А., Алексеева Е.А., Вахрушев Я.М. Клинико-функциональное исследование тонкой кишки при желчнокаменной болезни. // ДОКТОР.РУ. Гастроэнтерология. Часть II. – 2015. – №2(103). – С. 56.

11. Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю., Лукашевич А.П., Алексеева Е.А. Исследование желчных кислот и функционального состояния тонкой кишки при желчнокаменной болезни. // ДОКТОР.РУ. Гастроэнтерология. Часть II. – 2015. – №2(103). – С. 29.

12. Лукашевич А.П., Сергеева Н.Н., Вахрушев Я.М. Изучение кишечной микрофлоры при желчнокаменной болезни. // Материалы 42-й научной сессии ЦНИИГ «Принципы

доказательной медицины в клиническую практику», 2-3 марта 2016 г., Москва. – Москва. – 2016. – С. 66.

13. **Лукашевич А.П.**, Вахрушев Я.М., Циренщикова Н.А. Исследование синдрома избыточного роста бактерий в кишечнике у больных с желчнокаменной болезнью. // Материалы 42-й научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику», 2-3 марта 2016 г., Москва. – 2016. – С. 66.

14. **Лукашевич А.П.** Клиническая оценка состояния тонкой кишки при желчнокаменной болезни. // Труды Ижевской государственной медицинской академии. – 2015. – Том 53. – С. 56-57.

15. **Лукашевич А.П.**, Вахрушев Я.М., Мокрецов А.Г., Зеленин В.А., Хаертдинова Г.Р. Эндоскопическая и морфологическая характеристика слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных желчнокаменной болезнью. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга (Материалы 18-го международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2016», 16-18 мая 2016 г., Санкт-Петербург). – 2016. – №1-2. – С. М20.

16. **Лукашевич А.П.**, Вахрушев Я.М., Зеленин В.А., Шаймуллин Д.Р. Новое в лечении больных желчнокаменной болезнью с сопутствующей энтеропатией. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: Приложение №48 (Материалы Двадцать второй Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели, 3-5 октября 2016 г., Москва). – 2016. – Т. 26, №5. – С. 74.

17. **Лукашевич А.П.**, Вахрушев Я.М. О роли гормонов в нарушении функционального состояния тонкой кишки при желчнокаменной болезни. // Материалы 43-й научной сессии ЦНИИГ «От традиций к инновациям», 2-3 марта 2017 г., Москва. – 2017. – С. 41.

18. Ляпина М.В., Вахрушев Я.М., **Лукашевич А.П.** Клинико-лабораторная оценка функционального состояния и микробиоценоза тонкой кишки у больных с метаболическим синдромом. // Материалы 43-й научной сессии ЦНИИГ «От традиций к инновациям», 2-3 марта 2017 г., Москва. – 2017. – С. 57-58.

19. Вахрушев Я.М., **Лукашевич А.П.**, Горбунов А.Ю., Пенкина И.А., Глазырина Н.Н. О роли дисбиоза тонкой кишки в нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот при желчнокаменной болезни. // РЖГГК: Приложение №49 (Материалы XXII ежегодного Российского конгресса «Гепатология сегодня», 17-19 марта 2017 г., Москва). – 2017. – Т. 27, №1. – С. 55.

20. Ляпина М.В., **Лукашевич А.П.**, Одинцова Е.В., Михеева П.С. Нарушение функционального состояния тонкой кишки как предиктор развития СИБР у больных с метаболическим синдромом. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга (Материалы 19-го

Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2017», «XVII Съезда НОГР», 15-17 мая 2017, Санкт-Петербург). – 2017. - №1. – С. 91.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлТ – аланинаминотрансфераза

АсТ – аспаргатаминотрансфераза

ГБС – гепатобилиарная система

ГТП - гаммаглутамилтранспептидаза

ЖК – желчные кислоты

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

КНТ – коэффициент насыщения трансферрина

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

T₄ тироксин

ТТГ – тиреотропный гормон

ФГС – фиброгастроскопия

ХС – холестерин

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭГЦ – энтерогепатическая циркуляция