

**ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**На правах рукописи**

**Лукашевич Анна Павловна**

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

**14.01.04 — внутренние болезни**

**Диссертация на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:**

**доктор медицинских наук, профессор**

**Я. М. Вахрушев**

**Ижевск, 2017**

## СОДЕРЖАНИЕ

	<b>Стр.</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. Обзор литературы</b> .....	11
1.1. Распространенность и факторы риска ЖКБ.....	11
1.2. Функциональное состояние кишечника при ЖКБ.....	16
1.3. Современные способы коррекции нарушений функционального состояния кишечника.....	29
<b>ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования</b> .....	33
2.1. Расчет объема выборки.....	33
2.2. Общая характеристика групп обследованных больных.....	33
2.3. Специальные методы исследования.....	41
2.3.1. Лабораторные методы исследования.....	41
2.3.2. Инструментальные методы исследования.....	47
2.4. Статистические методы исследования.....	50
<b>ГЛАВА 3. Характеристика функционального состояния кишечника у больных ЖКБ</b> .....	52
3.1. Исследование полостного пищеварения в тонкой кишке.....	52
3.2. Исследование мембранного пищеварения в тонкой кишке.....	54
3.3. Исследование всасывания в тонкой кишке.....	57
3.4. Изучение синдрома избыточного бактериального роста.....	60
3.5. Исследование кишечного микробиоценоза.....	64
3.6. Исследование энтерогепатической циркуляции желчных кислот.....	67
3.7. Морфологическое исследование тонкой кишки.....	70

<b>ГЛАВА 4. Влияние гормонов на функциональное состояние кишечника у больных ЖКБ.....</b>	<b>80</b>
4.1. Исследование базального уровня гормонов.....	80
4.2. Корреляционный анализ между уровнями гормонов крови и показателями функционального состояния кишечника.....	84
<b>ГЛАВА 5. Оценка терапевтической эффективности сочетанного применения энзистала и инозина в составе комплексной терапии энтеральных нарушений у больных предкаменной стадией ЖКБ.....</b>	<b>93</b>
5.1. Обоснование сочетанного применения энзистала и инозина.....	93
5.2. Терапевтическая эффективность по данным клинических наблюдений.....	95
5.3. Влияние терапии на функциональное состояние кишечника.....	98
5.4. Влияние терапии на кишечную микробиоту и морфологию тонкой кишки...	103
5.5. Влияние терапии на функциональное состояние печени и желчевыводящих путей.....	107
5.6. Изучение метаболических показателей в динамике лечения.....	112
5.7. Оценка эффективности терапии по отдаленным результатам.....	120
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>124</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>134</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>136</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>137</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>165</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Известно, что желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – это широко распространенное заболевание, которому подвержены все слои населения. ЖКБ сохраняет устойчивую тенденцию к увеличению заболеваемости и приводит к существенным затратам здравоохранения многих стран мира [81, 85, 174, 205]. Согласно статистическим данным, в последние 40 лет заболеваемость ЖКБ увеличивалась вдвое каждые 10 лет [194]. Как показали результаты последних исследований, ЖКБ занимает 3-е место по распространенности после заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета [69].

Современные исследователи связывают развитие ЖКБ с нарушением энтерогепатической циркуляции (ЭГЦ) желчных кислот (ЖК) [35, 188]. Среди известных причин в нарушении всасывания ЖК выделяют удлинение периода кишечного транзита, способствующее увеличению времени бактериальной конъюгации даже при неизменном количественном и качественном составе микрофлоры [54, 84, 127]. Важное значение в нарушении ЭГЦ ЖК принадлежит ускорению времени кишечного пассажа, что приводит к увеличению выведения ЖК с калом и снижению их всасывания [23, 133].

С другой стороны, есть сведения, что уменьшение ЖК снижает антибактериальные свойства желчи [166]. Это содействует активизации условно-патогенных микроорганизмов 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 [79]. Нарушение кишечного микробиоценоза является причиной эндотоксинемии, что способствует

токсическому действию на функцию печени [66, 222, 226, 232] и кишечника, что проявляется дистрофическими изменениями в слизистой оболочке, приводящими к нарушению гидролизно-резорбционного процесса [35].

В регуляции функционального состояния кишечника важное значение придают нейрогормональной системе [33, 114]. Однако роль гормональных факторов в нарушении энтеральных функций у больных ЖКБ практически не изучена. 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.

**Цель работы** – разработать эффективный способ терапии энтеральных нарушений у больных ЖКБ на основе комплексного исследования функционального состояния кишечника.

**Задачи:**

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**

Впервые в результате проведенных исследований 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 применения энзистала и инозина в составе комплексной терапии больных предкаменной стадией ЖКБ.

### **Практическая значимость**

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 результатов исследования**

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.

### **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.

### **Соответствие паспорту научной специальности**

Диссертация выполнена по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, так как в ней представлена клинико-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).

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: в планировании научной работы, наборе клинического материала, углубленном анализе отечественной и зарубежной научной литературы, анализе и интерпретации клинических, лабораторных и инструментальных данных, их систематизации, статистической обработке с описанием полученных результатов, написании и оформлении рукописи диссертации, основных публикаций по выполненной диссертации.

### **Апробация работы**

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 научных работ (из них 7 – в журналах, рецензируемых ВАК).

Апробация диссертации проведена на расширенном заседании кафедр пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела; кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии; кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП; кафедры внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, ВПТ ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ (протокол заседания №11 от 1 июня 2017 года).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалу и методам исследования, результатов проведенных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка

литературы. Текст представлен на 165 страницах машинописного текста, включает 23 таблицы, 18 рисунков, 10 фотографий, 7 клинических примеров. Библиография состоит из 202 источников российских и 75 – зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Распространенность и факторы риска ЖКБ

ЖКБ известна с глубокой древности. Гален вскрывал тела умерших и описывал многообразие желчных камней. В работах врачей эпохи Возрождения – Фолино (Gentile da Foligno, 1348) и Везалия (Andrea Vesalius, 1546) тоже встречаются описания ЖКБ. В дальнейшем Галлер опубликовал в своих известных трудах «Opuscula pathologica» и «Elementa physiologiae corporis humani» (1757-1766) научные представления XVI-XVIII веков о ЖКБ. По его данным, ЖКБ встречается не только у людей, но и у животных. В 1769 году Пулетье де ла Саль выделил вещество из желчных камней – «жировоск», которое обладало всеми свойствами жиров. В 1808 году Антуан де Фуркруа доказал, что жировоск – основной структурный элемент желчных камней, и затем Мишель Шеврель в 1815 году дал ему название холестерин (ХС): «холе» – желчь, «стерин» – жирный [41, 65].

ЖКБ – многофакторное и многостадийное заболевание ГБС, характеризующееся определенной клинической картиной, нарушением обмена ХС и/или билирубина с формированием желчных камней в желчном пузыре и/или желчных протоках [2, 205, 245, 274]. ЖКБ является одним из широко распространенных заболеваний пищеварительной системы, поражающим все слои населения, имеющим устойчивый рост заболеваемости и способствующим значительным затратам здравоохранения многих стран мира [69, 78, 174]. В Америке затраты на лечение больных ЖКБ в 2002 году составили 5,8 миллионов долларов, в 2005 году они увеличились до 6,5 миллиардов – большие затраты осуществлялись только на лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [254]. ЖКБ занимает 3-е место по распространенности после заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета [22]. ЖКБ страдают от 10 до 20% взрослого населения. В последние 40 лет, по данным клинических наблюдений, заболеваемость холелитиазом за каждые 10 лет удваивалась [194].

В Удмуртской Республике в 1996-2010 гг. распространенность заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей составляла в среднем  $1788,4 \pm 10,6$  на 100 тысяч населения. Более того, данные показатели имели значительную тенденцию к увеличению и выросли к 2010 году по сравнению с 1996 годом на 105,9% [121].

По данным статистики, ЖКБ и холестероз желчного пузыря выявляются во всех возрастных группах, наибольший процент приходится на возраст 30-50 лет, то есть наиболее работоспособный; в последние годы наблюдается значительное омоложение данной группы больных [78]. Женщины страдают ЖКБ чаще мужчин (17% против 8%) независимо от возраста [192, 229]. В возрасте 18-45 лет частота ЖКБ у женщин и мужчин соотносится 4:1, но с увеличением возраста эти различия исчезают [41, 266].

Распространенность ЖКБ увеличивается не только с возрастом, но и с различными нарушениями обмена веществ: ЖКБ диагностирована у 17,6% больных сахарным диабетом, у 64,7% – с избыточным весом, до 100% случаев – при ожирении высоких градаций [51, 56, 57, 273]. По данным Соjосагу С. и соавт. (2010), отмечена ассоциация образования холестериновых желчных камней с такими компонентами метаболического синдрома как увеличение окружности талии, гипергликемия натощак, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия. Наличие 4 или 5 компонентов метаболического синдрома увеличивает риск ЖКБ в 3 раза [215]. Желчные камни являются предикторами инсулинорезистентности даже у больных нормостенической конституции и при отсутствии сахарного диабета [213]. Другие авторы полагают, что желчные камни являются факторами риска сахарного диабета 2 типа [276].

Следует помнить, что периоду камнеобразования предшествуют изменения метаболизма и физико-химических свойств желчи – предкаменная стадия ЖКБ, что открывает широкие перспективы по первичной и вторичной профилактике холелитиаза [205, 225, 227, 265, 274]. В общей популяции населения частота билиарного сладжа (БС) составляет около 4%. Среди лиц, имеющих жалобы со

стороны органов пищеварительной системы, – у 7,5%, а с жалобами, характерными для диспепсии билиарного типа, частота БС достигает 74% [10]. Осложнения ЖКБ развиваются приблизительно у 35% больных. Таким образом, заболевание приводит к значительным материальным затратам ресурсов здравоохранения [41, 197]. В настоящее время в Москве около 30% всех вызовов скорой медицинской помощи связано с обострением ЖКБ и острой болью в животе, а в США холелитиаз является самой частой причиной госпитализации больных среди заболеваний пищеварительной системы [125].

Учитывая выше изложенную информацию, проблема ЖКБ является одной из актуальных в гастроэнтерологии. В настоящее время в первую очередь необходимо переориентировать диагностические службы на выявление ЖКБ на ранних стадиях. Во-вторых, необходимо разрабатывать и внедрять методы медикаментозного лечения, способствующие снижению литогенных свойств желчи и предотвращающие прогрессирование заболевания с переходом в стадию камнеобразования.

В 1974 году Smally D. Впервые предложил выделять докамненную стадию ЖКБ. Данная стадия предполагала биохимические изменения желчи с дальнейшими физико-химическими нарушениями ее структуры, способствующими формированию кристаллов ХС [81]. В 1982 году Мансуров Х.Х. предложил физико-химическую стадию ЖКБ. Однако данные классификации не нашли особого применения на практике и больше носили теоретический характер в связи со сложностью диагностики биохимических нарушений желчи (путем дуоденального зондирования или прямого канюлирования желчных путей) [78]. Появление ультразвукового метода исследования (УЗИ) позволило сделать этот метод основным в диагностике ЖКБ, в том числе, на предкаменной стадии [79, 193].

Согласно классификации 2002 г. [83], принятой на III съезде гастроэнтерологов России, ранняя стадия ЖКБ предполагает наличие густой неоднородной желчи либо БС. Сладж (от англ. sludge – тина, грязь, ил) – это

неоднородность желчи, наличие взвеси [46, 47, 230]. БС представляет собой суспензию жидких кристаллов моногидрата ХС или гранул кальция билирубината (и/или других солей кальция) в смеси муцина и белка, секретируемой слизистой оболочкой желчного пузыря [11, 52, 206, 238, 240, 244]. БС содержит плотные структуры размерами от 0,01 до 5 мм [49, 243]. При УЗИ выделяют следующие разновидности БС: в виде слоя густого мелкодисперсного осадка, сгустков экзогенной желчи, фиксированных к стенке желчного пузыря, замазкообразной желчи без акустической тени; БС может смещаться в зависимости от положения тела [49, 117, 209].

В настоящее время известны четыре основные группы предикторов БС: генетические (наследственная предрасположенность, аномалии развития желчного пузыря и желчевыводящих путей, ферментные дефекты синтеза солубилизаторов); связанные с питанием (низкое содержание растительных волокон в пище, избыточное содержание жиров и углеводов, резкое снижение или набор веса, низкокалорийные диеты); демографические (возраст, женский пол, география проживания); медицинские (воспалительные заболевания кишечника с поражением терминальной части тонкой кишки или резекция этой части кишки, нарушение моторики кишечника, хронические заболевания печени, инфекции билиарного тракта, сахарный диабет, ожирение, парентеральное питание, гормональные контрацептивные средства, беременность) [46, 49, 233, 242, 267, 274]. При наличии 2-5 факторов риска одновременно увеличивается вероятность заболевания в 3-8 раз [233, 254, 272]. Все выше перечисленные факторы способствуют нарушению двигательной активности желчного пузыря. Доказано, что у больных, имеющих предикторы ЖКБ, даже натощак нарушена взаимосвязь между сокращениями желчного пузыря и мигрирующими моторными комплексами кишечника [212, 217, 224]. Уменьшение сократительной функции желчного пузыря является одной из ведущих теорий камнеобразования [48, 202, 217].

В патогенезе БС важное значение придают дислиппротеинемии с уменьшением концентрации липопротеидов высокой плотности и повышением содержания липопротеидов низкой плотности [92, 121, 217]. БС характеризуется значительными концентрациями пронуклеаторов билиарного осадка – гликозамингликанов, сиаловых кислот, гексоз. Изменяется состав гликозаминогликанов, что приводит к ускорению процесса слияния везикул в желчи [175]. При наличии снижения сократительной функции желчного пузыря данные физико-химические нарушения свойств желчи значительно усугубляются. Печеночная желчь является менее концентрированной в сравнении с пузырной, что является препятствием к нуклеации и кристаллизации ХС и желчных пигментов. Это подтверждает сведения о значительной роли желчного пузыря в процессе образования БС [49]. Гирса В.Н. и Немцов Л.М. (2013) пришли к выводу, что патогенез БС аналогичен камнеобразованию: формирование везикул с избытком ХС; относительный дефицит ЖК при повышении содержания литогенных ЖК; ускоренная нуклеация перенасыщенной ХС желчи за счет наличия ряда пронуклеирующих факторов (увеличение концентрации кальция, марганца, меди, магния, железа, калия); повышение в желчи содержания сиаловых кислот и гексоз; избыточное накопление перекисей липидов; не исключается возможность отсутствия фактора, ингибирующего нуклеацию; уменьшение двигательной активности желчного пузыря, что способствует задержке кристаллов ХС и микролитов [46].

Клиническая симптоматика при БС включает болевой синдром – встречается более чем у 50% больных, симптомы билиарной диспепсии, и только в 21% случаев отсутствуют какие-либо жалобы [85, 255, 268]. Более выраженная клиническая симптоматика БС в сравнении с ЖКБ на стадии сформированных камней связана с возможностью БС свободно проходить по всей протоковой системе, вызывая раздражение болевых рецепторов слизистой оболочки желчевыводящих путей, особенно сфинктерного аппарата. Помимо этого, двигательная активность желчного пузыря при БС страдает меньше, чем

при холецистолитиазе [79]. Важно учитывать, что длительное нахождение БС в желчном пузыре может привести к развитию различных осложнений, среди которых наиболее частым является билиарнозависимый панкреатит [255, 268].

## 1.2. Функциональное состояние кишечника при ЖКБ

Важная роль в формировании холестерина литогенеза принадлежит нарушению ЭГЦ ЖК, что имеет место при различных кишечных патологиях [79, 253, 275]. Некоторые авторы считают ЖКБ «кишечным» заболеванием в связи с частым выявлением холецистолитиаза при заболеваниях кишечника [79, 193, 257]. По результатам некоторых исследований установлено, что у больных ЖКБ нарушено опорожнение кишечника по типу кишечной брадиаритмии, в отличие от правильного кишечного ритма, предполагающего ежедневный стул в течение 7 дней в неделю. По литературным данным, кишечная брадиаритмия присутствует у 90% больных ЖКБ [90, 136]. Среди предикторов развития холелитиаза важное значение придается изменениям кишечной микрофлоры, способной значительно нарушить ЭГЦ ЖК. Это связано с увеличением активности анаэробных штаммов микроорганизмов, принимающих активное участие в 7 $\alpha$ -гидроксилировании ЖК [79].

ЖК – это специфические стероидные соединения детергентной природы, образуются исключительно в печени и являются основным компонентом желчи [82]. Ежедневно 250-500 мг ЖК синтезируется гепатоцитами [16]. При различных состояниях, ведущих к уменьшению пула ЖК, их синтез увеличивается в 5-10 раз. В противовес этому, внутривенное или пероральное введение ЖК угнетает холатообразование. Эти данные свидетельствуют о том, что биосинтез ЖК регулируется по механизму отрицательной обратной связи: снижение возврата ЖК в гепатоциты в процессе ЭГЦ с портальной кровью приводит к повышению их синтеза [29]. Из ХС, поступающего с кровью из кишечника, синтезируются первичные ЖК: холевая (3 $\alpha$ -, 7 $\alpha$ -, 12 $\alpha$ - тригидроксихолановая кислота) и



хенодезоксихолевая (3 $\alpha$ -, 7 $\alpha$ - дигидроксихолановая кислота). Под действием кишечных бактерий происходит 7 $\alpha$ -дегидроксилированию первичных ЖК с образованием вторичных ЖК: дезоксихолевой, небольшого количества литохолевой и ряда других. Все реакции происходят под действием микробных гидролаз, дегидроксилаз, дегидрогеназ. Вторичные ЖК соединяются в печени с аминокислотами – глицином или таурином по типу пептидной связи, что приводит путем изомеризации к образованию третичных ЖК, в основном урсодезоксихолевой. При определенных условиях ЖК могут конъюгировать и с другими аминокислотами, например, орнитином. Степень конъюгации ЖК с таурином или глицином может быть связана с различием в составе диеты и кишечной микрофлоры [82].

Процесс конъюгации ЖК имеет важное физиологическое значение – это увеличивает устойчивость ЖК к выпадению из раствора при низких рН, предотвращает их всасывание в желчных путях и двенадцатиперстной кишке, однако не предотвращает всасывания в терминальном отделе подвздошной кишки, где всасывается основная масса (98%) ЖК. Соли ЖК здесь почти полностью абсорбируются гепатоцитами и снова экскретируются в желчные каналцы против большого градиента концентрации между гепатоцитами и желчью, проникают в мицеллы и пузырьки, соединяясь с ХС и фосфолипидами. Они участвуют в переваривании и всасывании жирных кислот, моноглицеридов, ХС и других липидов, а также усиливают гидролиз и всасывание белков и углеводов [264]. Жирные кислоты являются основным источником энергии для колоноцитов и пищеварительно-транспортной функции толстой кишки, а также важным источником энергии для организма в целом, составляя до 30% от общего количества необходимой энергетической потребности [16].

В двенадцатиперстной кишке и начальном отделе тощей кишки желчь нейтрализует соляную кислоту, что необходимо для предотвращения денатурации пищеварительных ферментов [202]. Под влиянием растворов таурохолата натрия отмечено увеличение включения билирубина в слизистую оболочку тощей кишки

крысы. Кроме того, есть указания, что желчь играет определенную роль в подавлении кишечных гельминтов, оказывает бактерицидное действие за счет ЖК, секреторного иммуноглобулина А и слизистого отделяемого эпителия желчевыводящих путей [155]. Для осуществления этих важных физиологических функций требуется большое количество ЖК. В отсутствие ЖК всасывание жиров и жирорастворимых витаминов значительно ухудшается, всасывание ХС почти полностью прекращается [60, 184]. В терминальном отделе подвздошной кишки и проксимальной части толстой кишки происходит всасывание ЖК, причем в подвздошной кишке всасывание происходит путем активного транспорта. Холевая, хенодезоксихолевая и дезоксихолевая кислоты всасываются и подвергаются ЭГЦ до 18 раз в сутки [16, 29, 153, 160].

С усиленным размножением анаэробных микроорганизмов в тощей кишке и повышенной их способностью деконъюгировать связанные ЖК связано развитие патологических изменений в печени [160]. Кроме непосредственного участия самих микроорганизмов, в развитии синдрома нарушенного пищеварения большое значение имеют микробные эндотоксины.

По данным Алексеевой Ю.Е. и соавт. (2010), энтероциты синтезируют вещества, влияющие на метаболическую активность печени и поджелудочной железы [91]. Эти вещества способны напрямую и опосредованно воздействовать на клеточный синтез ХС и ЖК в печени. Таким образом, кишечные микроорганизмы способны либо стимулировать образование регуляторных соединений, либо ингибировать, изменяя впоследствии синтез ХС и ЖК в печени, что способствует развитию синдрома мальабсорбции (СМА) за счет гепатогенной его составляющей [163]. Следовательно, микрофлора желудочно-кишечного тракта является важнейшим регуляторным звеном, кооперирующим органы и клетки организма в поддержании гомеостаза. Нарушение этих процессов способствует развитию и прогрессированию СМА [160].

Исследованиями в эксперименте показано существование функциональной взаимосвязи между тонкой кишкой и эндокринными системами организма [6; 30].

В этих работах получено подтверждение функционирования энтеро-гипоталамо-гипофизарной, энтеро-тиреоидной и энтеро-надпочечниковой осей. Следовательно, помимо прямых нервных и гормональных влияний со стороны регулирующих систем организма на функции пищеварительных органов, поддерживающих на определенном уровне переработку и всасывание пищи, имеются мощные обратные связи, регулирующие уровень метаболизма в целом организме [179]. По данным Златкиной А.Р. и соавт., состояние энтеро-инсулярной оси имеет важное значение в нарушении всасывания сахаров в тонкой кишке при хроническом энтерите [68].

Тонкая кишка является одним из важнейших органов в регуляции метаболических процессов [29, 142]. В тонкой кишке происходит полостное и мембранное пищеварение, абсорбция, адсорбция, активный транспорт, диффузия, секреция, экссудация, инсорбция, эксорбция, эксфолиация, сегментарные и перистальтические движения и спайковая активность [114]. В кишечнике не только происходит гидролизно-резорбционный процесс, но и выполняются иммунная, эндокринная, метаболическая и барьерная функции, что способствует поддержанию гомеостаза внутренней среды организма. Снижение хотя бы одной из кишечных функций увеличивает вероятность развития нарушений микробиоты желудочно-кишечного тракта, транслокации бактерий, риска развития полиорганной недостаточности [99, 114, 204, 206, 259]. Нарушение кишечного микробиоценоза является причиной эндотоксинемии, что приводит к токсическому действию на функции печени [66]. Благодаря работам отечественных и зарубежных исследователей установлено активное участие слизистой оболочки тонкой кишки в процессах обмена веществ организма. Показано, что решающая роль в обеспечении баланса питательных веществ и энергии принадлежит энтеральной среде, кровеносному руслу и интерстициальной жидкости, а также эпителиальному слою кишки. Установлено, что в тканях кишечника, особенно в слизистой оболочке тонкой кишки, имеется высокий уровень синтеза белка и расхода энергии энтероцитов. Это связано с тем,

что существенная доля синтезируемого белка слизистой оболочки, помимо обновления собственных белков, связана также с секрецией в просвет кишки. Возможно, тонкая кишка также играет ключевую роль в аминокислотном метаболизме [21, 110].

Пищеварительные процессы происходят главным образом в проксимальных отделах тонкой кишки, где полимеры пищи расщепляются до мономеров, абсорбируются и поступают в кровь и лимфу. Пищеварение в ней осуществляется с участием ряда ферментов, продуцируемых поджелудочной железой, кишечником, печенью. Общеизвестно, что переваривание сложных пищевых веществ начинается в полости тонкой кишки, где происходят начальные стадии гидролиза белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. Последующие этапы гидролиза, по Уголеву А.М. (1967), совершаются на кишечной поверхности с помощью мембранного пищеварения. Если при полостном пищеварении гидролизуются крупные пищевые молекулы, то мембранное пищеварение способствует дальнейшему расщеплению более мелких пищевых молекул, подготавливая их к всасыванию [137]. Установлено, что пристеночный слизистый слой, отделяющий апикальную поверхность энтероцитов от жидкой фазы химуса, оказывает существенное влияние на скорость всасывания нутриентов и фармакологических препаратов [111, 164]. Результаты экспериментальных исследований указывают, что высокая вязкость и значительная сорбционная способность пристеночного слизистого слоя обеспечивают накопление ферментов и создание оптимальных субстрат-ферментных отношений в пристеночной зоне. Пристеночный слизистый слой не только регулирует транспорт нутриентов, но и может компенсировать пищеварительные возможности слизистой оболочки тонкой кишки при различной патологии желудочно-кишечного тракта. Изменения в выработке и концентрации в пристеночном слизистом слое ферментов, участвующих в конечных стадиях гидролиза пищевых субстратов, можно рассматривать как ферментную адаптацию энзиматического барьера слизистой оболочки тонкой кишки. Интенсивность выхода ферментов в пристеночный слой

зависит от тяжести течения и формы заболевания органов пищеварения [154]. Полостное пищеварение происходит в водной среде, в которой растворены ферменты. Жиры не растворимы в воде, поэтому предварительно подвергаются эмульгированию. Функцию эмульгирования выполняют ЖК. В тонкой кишке конъюгированные ЖК адсорбируются на поверхности отдельных жировых капель и образуют тончайшую пленку, которая препятствует слиянию этих капель. В результате образуется эмульсия с размерами частиц 300-1000 нм и мицеллярный раствор с размерами частиц 3-30 нм. В условиях недостаточного количества ЖК, участвующих в переваривании жиров, полостное пищеварение будет нарушено [87, 142, 183, 218].

Всасывание – это завершающий этап пищеварительного процесса, который представляет собой перемещение веществ из полости кишечника в кровь и лимфу. Пищевые вещества, предварительно расщепленные до мономеров, через апикальную мембрану энтероцита поступают внутрь клетки, а затем проникают через базальную и базолатеральную мембраны во внутренние среды организма. Пищеварительные и транспортные функции клеточной мембраны напоминают конвейер: по мере расщепления полимеров до мономеров продукты поступают с фермента непосредственно на вход в транспортную систему и абсорбируются. Процесс всасывания осуществляется путем активного и пассивного транспорта и опасен возможностью поступления во внутреннюю среду организма, помимо нутриентов, антигенов и токсинов [151]. Этому может способствовать увеличение проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки, что может иметь место при инфекционных заболеваниях кишечника, воспалительных заболеваниях кишечника, глютеновой энтеропатии и других заболеваниях. Кишечная иммунная система служит барьером на пути антигенов. Нарушение иммунного ответа в кишечнике является важным звеном в развитии аллергических и аутоиммунных воспалительных заболеваний кишечника [15, 246].

Мнение о стерильности тонкой кишки постепенно приобретало все менее вероятный характер [208]. В литературе появились сведения, что поверхность

слизистой оболочки покрыта биопленкой, представляющей собой симбионтных микроорганизмов, имеющих способность к адгезии. Нормальная микрофлора является одним из механических препятствий на пути патогенных бактерий, попадающих в кишечник [236, 252]. Затем было выявлено участие кишечной микрофлоры в усвоении пищевых веществ. Микроорганизмы, эволюционируя, приобрели необходимые качества для существования в кишечнике с оптимальным набором питательных веществ, а человек снабдил себя дополнительным (микробным) типом пищеварения с целью использовать продукты микробного метаболизма для своего жизнеобеспечения и защиты от патогенной микрофлоры [76]. Особенно активно симбионтное пищеварение осуществляется в толстой кишке. Микроорганизмы выполняют расщепление клетчатки, углеводов, белков, жиров, участвуют в деконъюгации ЖК, синтезируют витамины группы В, С, незаменимые аминокислоты, ХС, мочевую кислоту, органические кислоты. Нормальная микрофлора снабжает эпителиоциты продуктами метаболизма (короткоцепочечными жирными кислотами) и, тем самым, улучшает всасывание нутриентов [4, 58]. В свою очередь, питание оказывает влияние на микрофлору [239]. Бифидобактерии и лактобациллы, полноценные эшерихии и энтерококки имеют выраженные антагонистические свойства в отношении патогенных микроорганизмов. Изменение состава микрофлоры способствует снижению сопротивляемости организма кишечным инфекциям [189, 199].

Нарушения кишечного всасывания разделяют на врожденные, первичные и вторичные. При врожденных нарушениях изолированно меняется абсорбция отдельных аминокислот, моносахаридов и жирных кислот. Крайне редко имеют место врожденные аномалии всасывания витаминов и минералов. Первичные нарушения встречаются при генетически детерминированных заболеваниях тонкой кишки, таких как целиакия. Первичные и вторичные нарушения, в отличие от врожденных, характеризуются одновременной мальабсорбцией белков, жиров, углеводов и иных веществ. Вторичные расстройства значительно

более распространены и возникают на почве различных заболеваний кишечника, печени, поджелудочной железы и других органов [151]. В развитии СМА большое значение придается дисбиозу кишечника (33, 55, 171). В последние годы важная роль в регуляции пищеварительного процесса в желудочно-кишечном тракте принадлежит гастроинтестинальным гормонам и гормонам эндокринных желез [30, 33, 114, 142].

Всасывание является основной функцией эпителиоцитов слизистых оболочек тонкой кишки и желчного пузыря [130]. В начале 1970-х годов усилиями группы ученых под руководством Уголева А.М. было открыто пристеночное (мембранное) пищеварение, утвердилось понятие трансмембранного переноса веществ через щеточную кайму энтероцитов в цитоплазму клетки с помощью ферментно-транспортного комплекса, состоящего из гидролитического фермента, транспортера (канала), и энергизатора (АТФазы) [180, 182]. Это свидетельствует о том, что процессы всасывания активны, идут с затратой энергии и могут осуществлять противогradientный перенос различных веществ. Пассивная же абсорбция конъюгированных ЖК на протяжении тонкой кишки выражена в минимальной степени [202].

Слизистая оболочка желчного пузыря покрыта ворсинками, своеобразие которых заключается в их сильной извитости с наличием инвагинаций различного размера и глубины, и многочисленных бухт. Высота ворсинок различна, но сопоставима с ворсинками тонкой кишки. Они имеют листовидную форму, что при взгляде сверху напоминает ворсинки дуоденальной слизистой оболочки. Ультраструктура эпителиальных клеток желчного пузыря почти не отличается от энтероцитов. Вместе с тем эпителиоциты слизистой оболочки желчного пузыря несколько меньше энтероцитов, и микроворсинки также короче. Основной функцией эпителиоцитов слизистой оболочки желчного пузыря является концентрирование желчи в результате всасывания воды и растворенных в ней молекулярных компонентов. В силу этого в холецистах наблюдаются те же процессы эндоцитоза, что и в энтероцитах [130].

СМА – это комплекс клинических проявлений, обусловленных нарушениями полостного, пристеночного, мембранного пищеварения и транспорта в тонкой кишке, приводящими к сдвигам обмена веществ [131, 138, 149, 167]. При этом различают расстройства пищеварения в просвете кишки или в мембране щеточной каймы энтероцитов (мальдигестия) и нарушения транспорта нутриентов через мембрану щеточной каймы в ток крови (собственно мальабсорбция). Но расстройства пищеварения и всасывания тесно переплетаются и фактически наиболее распространен термин «мальабсорбция». По мнению многих ученых, СМА вызывается множеством причин, которые можно разделить на три основные группы: преэнтеральные (болезни желудка, печени и желчных путей, поджелудочной железы, муковисцидоз); энтеральные и постэнтеральные [139, 142, 172, 214]. Энтеральные причины развития СМА весьма многообразны, но важнейшей из них является изменение микрофлоры кишечника [142]. Дисбиоз реализуется нарушениями ультраструктуры и функций тонкой и толстой кишок. В связи с этим энтеральные причины СМА проблематично отделить от других факторов, способствующих его развитию, например, гепатогенных. К настоящему времени накоплены данные о том, что микрофлора кишечника способна осуществлять биотрансформацию ЖК, ХС и стероидных гормонов в различные метаболиты в процессе ЭГЦ этих липидов [160]. СМА не имеет четко очерченной клинической картины, симптомы обусловлены дефицитом тех или иных метаболитов и могут отражать нарушения функций многих систем органов [19, 131, 151]. При заболеваниях, приводящих к мальабсорбции, возникает диарея, полифекалия, стеатокреаторея, имеют место проявления нарушений белкового, витаминного и минерального обмена веществ. Нарушения полостного пищеварения и всасывания могут иметь место как в отдельности друг от друга, так и комбинированно, приводя постепенно к развитию белково-энергетической недостаточности [113].

Характерной особенностью живых организмов является их способность к саморегуляции, возможность реагировать на различные воздействия как единое



целое. Это происходит благодаря взаимосвязи и взаимоподчиненности всех процессов. Доказано, что между органами имеются многочисленные прямые и опосредованные нервногуморальные связи, за счет которых при заболевании одного из органов могут развиваться нарушения в других [63]. Нарушения деятельности кишечника у больных с заболеваниями печени и желчных путей встречаются довольно часто, однако вопрос о состоянии кишечника при патологии ГБС в литературе освещен недостаточно. Расстройства кишечника у больных с заболеваниями ГБС не всегда сопровождаются отчетливыми клиническими признаками. Нарушения кишечных функций и их проявления реализуются через патологические и компенсаторно-приспособительные изменения тонкой кишки [62]. Кишечная микрофлора и печень – основные системы, путем взаимодействия которых происходят детоксикационные процессы организма. Нарушение их взаимодействия способствует функциональным и органическим нарушениям в них самих и в организме в целом. Нарушения процессов синтеза и экскреции компонентов желчи могут привести к изменению количественного и качественного состава кишечной микробиоты и, как результат, к изменению функций внутренних органов и появлению полисистемных клинических симптомов внутренней микробной дисгармонии [133].

Известно, что до 80% случаев билиарной патологии имеет место сочетание с заболеваниями гастродуоденальной зоны [36]. Так, при хроническом бескаменном холецистите вторичное поражение двенадцатиперстной кишки наблюдается от 35 до 79%, при ЖКБ – от 53 до 80% случаев, при дисфункции сфинктера Одди на фоне перенесенной холецистэктомии – у 66,7% больных. До 85% случаев ЖКБ сопровождается поражением органов гепатодуоденопанкреатической системы: желчевыводящих путей, печени, желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы [193]. Эти изменения возникают по мере развития и прогрессирования холелитиаза. Здесь проявляется принцип взаимосвязи в организме: повреждение одного звена системы влечет за собой изменения и в другой ее части [74]. Также

накапливаются данные, свидетельствующие о том, что при ЖКБ нарушаются процессы пролиферации и апоптоза в слизистой оболочке толстой кишки, усугубляющиеся после холецистэктомии. Эти данные позволяют отнести ЖКБ к заболеваниям, увеличивающим риск злокачественного поражения кишечника, и обосновывают необходимость более тщательного обследования больных [79].

Известно, что роль ЖК не ограничивается только участием в процессах пищеварения. ЖК могут являться этиологическим и патогенетическим фактором в нарушении кишечных функций [79]. ЖК влияют на моторно-эвакуаторную функцию кишечника как прямо, так и через синтез регуляторных веществ (холецистокинина). Поступление желчи в двенадцатиперстную кишку способствует нормальному микробиоценозу в дистальных отделах тонкой кишки, поскольку ЖК обладают бактерицидным и бактериостатическим действием [9, 241]. Какова бы ни была причина нарушений, дисфункции печени и билиарного тракта всегда сопровождаются нарушениями гидролизно-резорбционного процесса, развитием СИБР и нарушением моторной функции кишечника [5, 35, 84, 208, 235, 271]. Нарушения желчеобразования и желчеотделения приводят к нарушению эмульгирования жиров. Далее, вследствие накопления непереваренных нутриентов, нарушение липолиза жиров приводит к усилению пропульсации, нарушению стула, спазму и болевым ощущениям. С другой стороны, наличие непереваренных жиров вызывает микробную колонизацию тонкой кишки, что влечет за собой раннюю деконъюгацию ЖК, усиление нарушения действия липазы на свой субстрат. Непереваренные жиры расщепляются в толстой кишке бактериями, что приводит к активизации секреторной активности колоноцитов [200]. Микробные токсины вызывают повреждение мембранных сфинктеров, в результате чего нарушается мембранное пищеварение. Нарушение желчеотделения приводит к снижению поверхностного натяжения на границе газ-жидкость, что приводит к избыточному газообразованию и метеоризму [9]. К тому же, при недостаточном поступлении желчи в двенадцатиперстную кишку резко снижается действие панкреатической

липазы, даже при ее достаточном количестве в абсолютном значении [106]. При развитии СИБР бактериальные метаболиты разрушают пищеварительные ферменты, расщепляют субстрат и наряду с действием энтеротоксинов бактерий вызывают хроническую диарею, повреждают слизистую, способствуют интоксикации, нарушению кишечного всасывания с развитием В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, гиповитаминозов, белковой недостаточности. Повышается деконъюгация ЖК с образованием вторичных ЖК. При этом нарушается обмен ХС и жирорастворимых витаминов, возникает риск развития ЖКБ, усугубляется диарея и повреждение защитного пристеночного слизистого барьера тонкой кишки, мембран и щеточной каемки энтероцитов [67, 74, 116, 208, 269, 271].

По мнению Савельева В.С. и Петухова В.А., основу СМА при ЖКБ составляет недостаток ферментов поджелудочной железы (первичный, связанный с недостаточным синтезом, и вторичный, обусловленный инактивацией этих ферментов в желудочно-кишечном тракте или во время нахождения в кровеносном русле или печени, а также снижением чувствительности рецепторов к этим ферментам) и малое поступление ЖК в кишечник [160]. При заболеваниях ГБС отмечены выраженные дистрофические изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и увеличение количества условно патогенной микрофлоры в ее содержимом [263]. Нарушение желчевыделения облегчает патогенное влияние бактериальной флоры на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки не только за счет снижения бактерицидных свойств желчи, но и за счет нарушения эпителиальной целостности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки концентрированной желчью и микролитами [204]. Формирование воспалительного ответа в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки является результатом инфекционного влияния [36].

В ходе одного исследования оценивались процессы адаптации бифидобактерий в среде, содержащей ЖК. Появление устойчивости к желчи происходит параллельно с изменением профиля ферментов, например, более чем 10-кратным увеличением лактазной активности. Следовательно, взаимодействие с

ЖК может приводить к лучшей адаптации бифидобактерий к условиям пищеварительного тракта и синергии с макроорганизмом. Соли ЖК увеличивают выживаемость бифидобактерий при более низких рН, усиливают устойчивость к самим ЖК и повышают их сахаролитический потенциал. ЖК способны изменить чувствительность к антибиотикам у *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, имеющих возможность выживания в желчи [202].

По литературным данным, у подавляющего большинства больных ЖКБ выявляются признаки поражения кишечника [77]. СМА и другие функциональные нарушения кишечника у больных хроническими заболеваниями ГБС связаны с единой нейрогормональной регуляцией тонкой кишки и желчного пузыря, схожестью этиопатогенетических механизмов заболеваний кишечника и желчного пузыря за счет прочной функциональной взаимосвязи пищеварительных органов в выполнении своих функций [37, 73, 203]. При ЖКБ наблюдается поражение фатерова соска, что связано как с дислипидемией, так и с механической травмой мигрирующими из холедоха микролитами [160].

Примерно у половины обследованных больных ЖКБ встречается повышение энтерокиназной активности дуоденального сока [9]. Одной из причин повышенного выделения ферментов тонкой кишкой при заболеваниях ГБС могут быть воспалительные или другие структурные изменения в тонкой кишке, сопровождающиеся повышенной десквамацией клеток кишечного эпителия. Повышение активности ферментов в дуоденальном соке при заболеваниях желчевыводящих путей может быть также следствием изменений химических свойств желчи, вызванных появлением в ней большого количества лейкоцитов и других воспалительных элементов. Сдвиги в активности кишечных ферментов могут быть также вызваны изменениями рН в тонкой кишке благодаря заселению ее микрофлорой. При заболеваниях ГБС, в том числе при ЖКБ, повышается содержание щелочной фосфатазы в кале. Проведенные наблюдения свидетельствуют о том, что довольно часто расстраиваются процессы инактивации ферментов в толстом отделе кишечника. Повышенное выделение

ферментов с калом у больных с заболеваниями печени и желчных путей чаще всего свидетельствует о скрытых нарушениях деятельности кишечника.

В настоящее время большое значение придается нарушению ЭГЦ ЖК в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта, в частности холелитиаза [176, 195]. У больных ЖКБ и хроническим бескаменным холециститом отмечено нарушение ЭГЦ ЖК, что проявляется изменением обмена холевой кислоты, ХС и фосфолипидов. Это происходит за счет повышения активности анаэробных микроорганизмов, принимающих участие в 7-альфа-дегидроксилировании ЖК [161]. У пациентов с ЖКБ выявляется большее количество бактерий и 7-дегидроксилазной активности в кишечном аспирате из подвздошной кишки в сочетании с более высоким рН в толстой кишке и увеличенным временем транзита по тонкой и толстой кишкам [275].

Таким образом, ЖКБ всегда сопровождается нарушением гидролизно-резорбционного процесса в тонкой кишке, развитием дисбиоза и моторной дисфункции желудочно-кишечного тракта. Процесс ЭГЦ ЖК у больных ЖКБ остается недостаточно изученным, не уточнены особенности СИБР и его роль в нарушении ЭГЦ. Не выяснены связи между гормонами, ЖК и функциональным состоянием кишечника при ЖКБ, а наиболее распространенные способы лечения ЖКБ не учитывают необходимость коррекции нарушенных кишечных функций.

### **1.3. Современные способы коррекции нарушений функционального состояния кишечника**

Исследование роли биологически активных веществ и фармакологических препаратов в регуляции функций кишечника необходимо в интересах как теоретической, так и клинической гастроэнтерологии. С одной стороны, это необходимо для раскрытия механизмов регуляции деятельности кишечника, с другой – для дальнейшей разработки методов лечения интестинальных заболеваний. Терапия болезней кишечника, в особенности хронических форм, все

еще связана с трудностями, которые в значительной степени обусловлены тем, что клиники не располагают достаточно эффективными методами коррекции нарушений кишечных функций. В кишечнике происходит всасывание основных пищевых веществ и большинства лекарств. На пищеварительный процесс в кишечнике оказывают воздействие многие факторы, такие как двигательная активность, деятельность поджелудочной железы, печени, желчевыводящих путей [71, 186].

Главные способы лечения больных с СМА – это диета и лечебное питание [112, 131, 151]. При тяжелом течении заболевания рацион больных обязательно должен включать мелкодисперсные белковые препараты, сбалансированные по составу аминокислот, триглицеридов, витаминов, минеральных солей [26, 200]. Исключают из рациона трудноусвояемые жиры, сырые фрукты и овощи. Если пациент не переносит молочные продукты, грибы, сахар, крахмал, то назначают соответствующую элиминационную диету [142].

У большинства больных с патологией кишечника и поджелудочной железы развиваются нарушения ассимиляции пищевых веществ. При заболеваниях поджелудочной железы в большей степени страдает полостное и мембранное пищеварение, а при заболеваниях кишечника – мембранное пищеварение и всасывание. Поэтому применение при этих заболеваниях препаратов, обладающих ферментативной активностью особенно эффективно [61, 128, 139, 146, 150, 170, 175]. При адекватных показаниях ферментные препараты позволяют в значительной мере, а иногда и полностью восстановить нарушенные процессы переваривания и всасывания пищи [75, 145, 152]. Таким образом, основным способом коррекции СМА при любом гастроэнтерологическом заболевании, включая ЖКБ, является ферментозаместительная терапия.

Все ферментные препараты, необходимые для коррекции полостного пищеварения, делят на 2 группы: в первую входят исключительно панкреатические ферменты, во вторую – помимо ферментов поджелудочной железы, входят компоненты желчи. Включение ЖК в лекарственные препараты

значительно меняет их действие на пищеварительные железы и двигательную активность органов желудочно-кишечного тракта. Данные препараты стимулируют секрецию желчи и панкреатического сока, увеличивают сократительную функцию желчного пузыря, что позволяет успешно применять их в коррекции гипомоторной дискинезии желчевыводящих путей [112, 128, 144, 156, 183, 202].

Еще в 1990-е годы для уменьшения явлений стеатореи и коррекции нарушений трофологического статуса успешно применялись компоненты желчи. В некоторых случаях даже у больных с илеостомой удавалось достичь снижения выраженности стеатореи без нарастания диареи, то есть положительное воздействие на усвоение жиров перевешивало потенциальное просекреторное действие ЖК [262]. В дальнейшем для снижения стеатореи при синдроме короткой кишки применялась синтетическая конъюгированная ЖК холилсаркозин, не подвергающаяся разрушению кишечной микрофлорой и не приводящая к послабляющему эффекту [216, 238, 244].

При СМА эффективен прием панкреатина в сочетании с инозином, при этом отмечено улучшение полостного пищеварения на 53,9%, мембранного – на 60,3% и всасывания – на 42,8% [38]. Знание основных принципов ферментозаместительной терапии с применением препаратов, содержащих ферменты поджелудочной железы, позволяет не только индивидуализировать лечение, но и патогенетически обоснованно подобрать рациональную схему терапии в соответствии с принципами доказательной медицины [160]. Также необходимо устранение микробного обсеменения тонкой кишки, нормализация пассажа желчи и купирование болевого синдрома. Для этого должны использоваться эффективные спазмолитики или холекинетики [9].

Бактериальная контаминация тонкой кишки – это основной патофизиологический этап в развитии дуоденальной гипертензии, ключевого патогенетического звена возникновения вначале функциональной, а затем и органической патологии внутренних органов, включая ЖКБ. Мехтиев С.Н. и

соавт. (2006) считают, что создание условий для заселения, роста и функционирования нормальной микрофлоры включает:

1. Восстановление процессов гидролиза и всасывания основных ингредиентов пищи (диетическое питание, ферментные препараты).
2. Нормализацию моторной функции кишечника (спазмолитики, эукинетики).
3. Снижение агрессивности кишечного содержимого:
  - связывание деконъюгированных и других органических кислот (сорбенты, антациды с сорбционным эффектом);
  - повышение интрадуоденального уровня pH (антациды).
4. Использование пробиотиков и/или пребиотиков.
5. При наличии показаний – проведение курсов антибактериальной терапии, предшествующих назначению пробиотиков [126].

Эффективное взаимодействие гидролитических и транспортных систем в тонкой кишке, а также восстановление ЭГЦ возможно при наличии достаточной свободной энергии. В этой связи интерес вызывает вопрос о возможности использования энзистала в сочетании с инозином (Рибоксин®) для коррекции функционального состояния кишечника у больных предкаменной стадией ЖКБ. Основанием для использования данных лекарственных препаратов служило стремление дополнить заместительную ферментную терапию энзисталом, содержащим панкреатин, ЖК и гемицеллюлазу, использованием инозина, активизирующего метаболические и регенераторные процессы в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Однако многие вопросы требуют комплексного изучения для разработки научно обоснованных лечебно-профилактических рекомендаций, в том числе, по сочетанному применению энзистала и инозина для улучшения функционирования кишечника у больных холелитиазом.



## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Расчет объема выборки**

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.

Нами была обследована группа, в которую вошли 136 больных ЖКБ.

### **2.2. Общая характеристика групп обследованных больных**

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. Далее все больные ЖКБ были разделены на 2 группы в зависимости от стадии – I или II. Больных I стадией ЖКБ было 90. 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. 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. Полученные в динамике данные заносились в специально разработанные клиничко-информационные карты.

Данное исследование проводилось в соответствии с руководством ICH по Доброкачественной клинической практике. Перед включением в исследование каждому больному были объяснены цели и задачи, возможные опасности, связанные с участием в исследовании, и вероятность появления какого-либо дискомфорта в период проведения исследования. Обследование и лечение больных осуществлялось на основе информированного добровольного согласия согласно Приказа №390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 года (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 года под №24082).

Проведение данного исследования было одобрено комитетом по биомедицинской этике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 октября 2017 года.

**Критерии включения больных в исследование:**

- 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 больных из исследования:**

- 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.

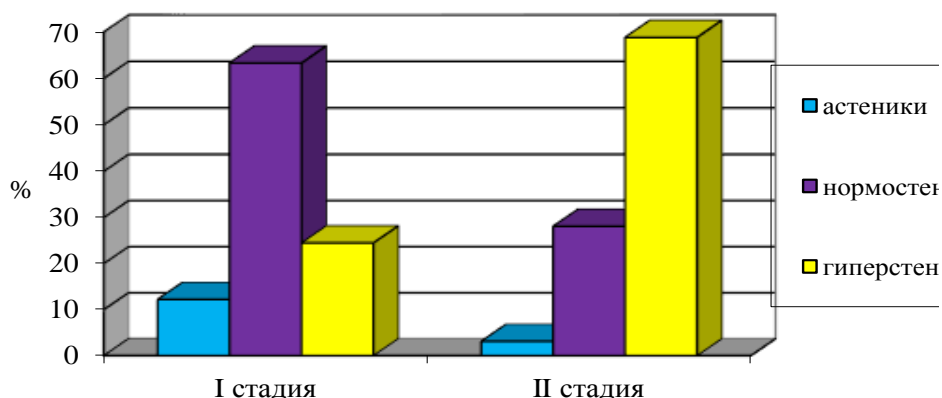
В таблице 2.1 представлена возрастная-половая характеристика обследованных больных. Средний возраст больных I стадией ЖКБ составил  $40,3 \pm 2,6$  лет, II стадией ЖКБ –  $54,3 \pm 1,4$  лет. При этом средний возраст женщин был  $52,5 \pm 2,2$  лет, мужчин –  $40 \pm 1,7$  лет. Превалирующий возраст больных составил – от 51 до 60 лет, и при I, и при II стадии ЖКБ. Полученные результаты согласуются с имеющимися литературными данными, согласно которым ЖКБ наиболее часто встречается среди трудоспособного населения [39, 78, 86, 154], при этом частота ЖКБ увеличивается с возрастом. Женщин было обследовано 104 (76,5%), мужчин – 32 (23,5%).

Таблица 2.1

**Половая и возрастная характеристика обследованных больных**

Возраст больных	Женщины		Мужчины		Всего	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
18-30 лет	12	8,8	13	9,6	25	18,4
31-40 лет	17	12,5	2	1,5	19	14,0
41-50 лет	20	14,7	12	8,8	32	23,5
51-60 лет	55	40,4	5	3,7	60	44,1
Всего	104	76,5	32	23,5	136	100

Распределение пациентов по конституциональным типам было различным в зависимости от стадии ЖКБ (рисунок 2.1). По литературным данным, к ЖКБ более склонны лица с нормостеническим и гиперстеническим типами конституции [157, 190].



**Рис. 2.1** Типы конституции у обследованных больных.

Клинические симптомы билиарной патологии у пациентов с ЖКБ были различной давности – от 1 до 32 лет. По данным таблицы 2.2 видно, что среди больных преобладали лица с продолжительностью симптоматики 6-10 лет, независимо от стадии ЖКБ.

**Таблица 2.2**

**Продолжительность билиарных симптомов у обследованных больных**

Длительность заболевания	Больные I стадией ЖКБ		Больные II стадией ЖКБ		Всего	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
До 1 года	2	1,5	3	2,2	5	3,7
1-5 лет	17	12,5	4	3,0	21	15,5
6-10 лет	45	33,1	30	22,0	75	55,1
11-15 лет	16	11,8	7	5,1	23	16,9
16-20 лет	7	5,1	2	1,5	9	6,6
>20 лет	3	2,2	0	0	3	2,2
Всего	90	66,2	46	33,8	136	100

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. Данные диагнозы были установлены на основании УЗИ брюшной полости, компьютерной томографии, результатов эндоскопических исследований. Выше перечисленные факты можно объяснить тесной анатомо-физиологической взаимосвязью гепатопанкреато-дуоденальной зоны, но не всегда возможно выяснить, что является причиной, а что – следствием развившегося патологического процесса.

Ряд авторов связывает развитие ЖКБ с патологией кишечника [23, 35, 127, 133, 193]. С другой стороны, известно, что выявляемое при ЖКБ снижение ЖК уменьшает антибактериальные способности желчи, что приводит к активизации условно-патогенной микрофлоры в кишечнике и развитию СИБР [166]. Так, среди обследованных больных, парциальные нарушения кишечных функций были выявлены у 124 (91,2%) больных. Среди них, клинические энтеральные симптомы на фоне ЖКБ появились у 53 (42,7%) больных, а ряд пациентов 22 (17,7%) отмечал появление билиарной симптоматики уже после появления симптомов кишечной дисфункции. Многие пациенты затруднялись ответить, какие симптомы были первичными – 48 человек (38,7%).

Среди сопутствующих заболеваний других органов и систем, по данным анамнеза, наиболее часто встречалась патология сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертония) у 29 (32,2%) больных I стадией ЖКБ и у 28 (60,9%) больных II стадией ЖКБ. Это можно объяснить схожестью отдельных патогенетических механизмов ЖКБ и заболеваний сердечно-сосудистой системы, важнейшим звеном развития которых является дислипидемия.

Клинические симптомы, наиболее часто беспокоившие больных ЖКБ при

поступлении в стационар, представлены в таблице 2.3.

**Таблица 2.3**

**Болевой и диспепсические симптомы у больных ЖКБ**

Симптомы		Больные I стадией ЖКБ (n=90)		Больные II стадией ЖКБ (n=46)	
		Абс. число	%	Абс. Число	%
Боли в животе	Эпигастрий	43	47,8	23	50,0
	Правое подреберье	40	44,4	20	43,5
	Левое подреберье	28	31,1	10	21,7
	Околопупочная область	18	20,0	10	21,7
	Опоясывающие	3	3,3	0	0
	По ходу толстой кишки	15	16,7	2	4,3
	По всему животу	3	3,3	0	0
Отрыжка		37	41,1	23	50,0
Изжога		34	37,8	25	54,3
Горечь во рту		31	34,4	23	50,0
Тошнота		40	44,4	15	32,6
Рвота		18	20,0	0	0
Тяжесть в животе после еды		0	0	2	4,3
Вздутие живота		59	65,6	33	71,7
Урчание в животе		59	65,6	33	71,7
Запоры		28	31,1	13	28,3
Чередование запоров и поносов		9	10,0	3	6,5
Поносы		15	16,7	8	17,4

По мнению Е.Ю. Ереминой, расстройства кишечника у больных с заболеваниями ГБС не всегда имеют отчетливые, характерные клинические проявления [62]. Возможно, выявленные нами многочисленные общие неспецифические жалобы (таблица 2.4) обусловлены также сочетанным

поражением кишечника и других органов пищеварения. В этой связи, по-видимому, жалобы общего характера в равной мере констатированы при I и II стадиях ЖКБ.

Таблица 2.4

### Клинические энтеральные симптомы у больных ЖКБ

Симптомы	Больные I стадией ЖКБ (n=90)		Больные II стадией ЖКБ (n=46)	
	Абс. число	%	Абс. Число	%
Общая слабость, утомляемость	40	44,4	25	54,3
Снижение аппетита	18	20,0	10	21,7
Сухость кожи	28	31,1	10	21,7
Ломкость ногтей	28	31,1	5	10,9
Выпадение волос	28	31,1	5	10,9
Кровоточивость десен	15	16,7	13	28,3
Стоматит	15	16,7	10	21,7
Глоссит	12	13,3	10	21,7
Судороги в мышцах	18	20,0	13	28,3
Парестезии	21	23,3	15	32,6

При объективном исследовании (таблица 2.5), больные ЖКБ часто были повышенного питания. Была отмечена обложенность языка желтым налетом, иногда – отпечатки зубов по краям. У большинства больных определялись положительные пузырьные симптомы Ортнера, Лепене, Георгиевского-Мюсси, Мерфи, Кера-Гаусмана и другие. У отдельных больных было выявлено увеличение размеров печени. Болезненность в околопупочной области, вздутие живота и урчание в толстой кишке при пальпации чаще встречалось у больных II стадией ЖКБ, что может свидетельствовать о прогрессировании функциональных нарушений в кишечнике с увеличением длительности заболевания.

Результаты наших исследований согласуются с данными Иванченковой Р.А. (2006), отметившей, что изменения в гепатодуоденопанкреатической системе,

которые сопровождают до 85% случаев ЖКБ, появляются по мере развития и прогрессирования холелитиаза [73, 74].

Таблица 2.5

### Результаты объективного обследования больных ЖКБ

Данные объективного исследования		Больные I стадией ЖКБ (n=90)		Больные II стадией ЖКБ (n=46)	
		Абс. число	%	Абс. Число	%
Обложенность языка желтым налетом		46	51,1	25	54,3
Болезненность при пальпации живота	Эпигастрий	46	51,1	25	54,3
	Правое подреберье	31	34,4	15	32,6
	Левое подреберье	18	20,0	13	28,3
	Околопупочная область	25	27,8	20	22,2
	Точка Поргеса	28	31,1	13	28,3
	Отделы толстой кишки	9	10,0	10	21,7
	По всему животу	6	6,7	5	10,9
«+» пузырьные симптомы Ортнера					
Лепене		49	54,4	27	58,7
Георгиевского-Мюсси		35	38,9	19	41,3
Мерфи		6	6,7	10	21,7
Кера-Гаусмана		25	27,8	13	28,3
		18	20,0	12	26,1
Вздутие живота		31	34,4	20	22,2
Урчание при пальпации		25	27,8	15	32,6
Увеличение печени		6	6,7	10	21,7

Аллергические реакции в анамнезе на лекарственные препараты были у 30 (33,3%) больных I стадией ЖКБ и у 10 (21,7%) больных II стадией ЖКБ, пищевая аллергия – у 5 (5,6%) и 1 (2,2%), на бытовые аллергены – у 6 (6,7%) и 3 (6,5%), поливалентная – у 6 (6,7%) и 2 (4,3%) больных соответственно. В последнее время в появлении пищевой аллергии большое значение придается нарушениям



гидролизно-резорбционного процесса в тонкой кишке. При этом более вероятен недостаток отдельных ферментов, что приводит к всасыванию сохранивших антигенные свойства белковых молекул [114]. Также немаловажная роль в развитии аллергических реакций придается СИБР [98].

### **2.3. Специальные методы исследования**

Диагностика заболеваний кишечника, особенно тонкой кишки, до сих пор представляет сложную клинико-диагностическую проблему [142].

Помимо тщательного изучения клинических данных, для оценки функционального состояния кишечника применялся комплекс современных лабораторных и инструментальных методов исследований, которые проводились при поступлении больного в стационар, после курса лечения на 15 день, через 3, 6, 9, 12 месяцев после курса лечения – для оценки отдаленных результатов. При проведении специальных методов исследований стремились к тому, чтобы их количество было достаточным для обоснованных выводов.

#### **2.3.1. Лабораторные методы исследования**

В обследовании больных ЖКБ использовались общепринятые клинические лабораторные методы, включающие общий анализ крови и биохимические исследования, при помощи которых можно делать выводы о состоянии метаболических процессов в организме, функциональном состоянии пищеварительной системы, в частности, кишечника. Все методики стандартны, подробное их описание имеется в специальной литературе [93, 123].

Белковый обмен изучали по концентрации общего белка и альбуминов сыворотки крови. Липидный обмен исследовали по уровню общего ХС и триглицеридов (ТГ) сыворотки крови. Данные показатели определялись с помощью анализатора FP-901(M) компании «Labsystems» (Finland). Углеводный

обмен оценивали по уровню глюкозы в крови и результатам глюкозотолерантного теста. Уровень гликемии определялся на анализаторе «ЭКСКАН-Г» с глюкозооксидазной мембраной МГ-1 (производитель "Завод точной механики", г. Паневежис, Литва). Пигментный обмен изучали по концентрации общего, прямого и непрямого билирубина в крови методом Ендрассика-Грофа.

Определение натрия, калия, ионизированного кальция в крови проводили на аппарате «Isoline». Показатели обмена железа (общее железо сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки – ОЖСС, коэффициент насыщения трансферрина – КНТ) оценивали колориметрическим методом с феррозином без депротеинизации.

Ряд биохимических показателей (аланинаминотрансфераза – АлТ, аспаратаминотрансфераза – АсТ, панкреатическая амилаза, щелочная фосфатаза – ЩФ, гаммаглутамилтранспептидаза – ГГТП) был исследован на анализаторе компании «Labsystems» (Finland).

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

**Исследование функционального состояния кишечника.** Благодаря работам зарубежных и отечественных авторов, выявлено активное участие тонкой кишки и ее слизистой оболочки в процессах обмена веществ [21]. Трехэтапная последовательность: полостное пищеварение – мембранное пищеварение – всасывание является основой современной теории пищеварения, сформулированной академиком А.М. Уголевым [164]. Полостное пищеварение осуществляется с помощью собственных ферментов организма и ферментов просветной микрофлоры, пристеночное – преимущественно ферментами мукозной микрофлоры, мембранное – ферментами кишечника [165].

Функциональное состояние кишечника у больных ЖКБ оценивали с помощью нагрузочных проб с углеводами. Для изучения процессов резорбции использовалось вещество, не подвергающееся ферментативной обработке – глюкоза [118, 200]. Для оценки полостного и мембранного пищеварения применяли дисахарид сахарозу и полисахарид растворимый крахмал [95, 185]. Эти сахара всасываются только после предварительного расщепления ферментами. Последовательное изучение данных гликемических кривых после нагрузок различными углеводами позволяет определить состояние пищеварения и всасывания в тонкой кишке и выявить этап их нарушения [38, 33, 77 114].

**Проба с глюкозой.** Сначала у обследуемых больных осуществляли забор крови для определения концентрации глюкозы натощак, затем они принимали внутрь 50 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл теплой воды. Далее для уточнения прироста гликемии кровь брали через 30, 60 и 120 минут от начала исследования [93, 105]. В оценке полученной гликемической кривой обращалось внимание на скорость абсорбции и величину максимальной концентрации глюкозы. За нарушение всасывания глюкозы принимали такие результаты, когда прирост гликемии после нагрузки глюкозой составлял менее 2,2 ммоль/л по сравнению с исходным значением в первые 60 минут. Ligny G. и Cattan R. же предлагали считать патологическими результаты, при которых прирост гликемии составлял менее 1,1 ммоль/л, по причине возможного влияния инсулина на утилизацию глюкозы [251].

Проба с глюкозой свидетельствует о всасывании в тонкой кишке. Под всасыванием подразумевают сложный процесс перемещения веществ из просвета кишечника в кровь и лимфу [165]. Наиболее часто происходит трансмембранный перенос веществ через щеточную кайму энтероцита в цитоплазму клетки с помощью ферментно-транспортного комплекса, состоящего из гидролитического фермента, транспортера и энергизатора, а также эндоцитозный транспорт [130]. Транспортные системы, предназначенные для обеспечения всасывания, расположены на той же клеточной поверхности, что и пищеварительные

ферменты, благодаря чему ассимиляция пищи осуществляется максимально эффективно [164].

В оценке полученных гликемических кривых следует учитывать, что результаты могут быть связаны не только с функциональным состоянием тонкой кишки, но и с состоянием нервной и эндокринной систем, двигательной функции пищеварительного тракта, функционального состояния печени.

**Проба с сахарозой.** Для изучения мембранного пищеварения в тонкой кишке применяли пробу с сахарозой [33, 101, 187]. Методика ее проведения идентична пробе с глюкозой, но вместо глюкозы применена нагрузка с 50 г сахарозы. Показателем нарушенного расщепления сахарозы является плоская гликемическая кривая, когда прирост гликемии составляет менее 1,1 ммоль/л спустя 60 минут после нагрузки, при условии наличия неизменной гликемической кривой при нагрузке глюкозой.

Согласно литературным данным, мембранное пищеварение принципиально отличается от полостного расщепления полимеров строго направленным, а не хаотичным характером расположения активных центров энзимов, оно сопряжено с транспортными системами мембраны, обеспечивающими всасывание [151, 164]. Мембранное пищеварение происходит при участии ферментов поджелудочной железы, адсорбированных щеточной каймой апикальной мембраны энтероцитов, и собственно кишечных ферментов [147]. В числе этих ферментов мальтаза, лактаза, сахараза, ЩФ, трегалаза и другие. В процессе мембранного пищеварения происходит расщепление 80-90% пептидных и глюкозидных связей, 55-60% ТГ с образованием аминокислот, моносахаров и моноглицеридов [18, 191].

**Проба с растворимым крахмалом.** Методика данной пробы аналогична тесту с глюкозой, но больной принимает 50 г крахмала, разведенного в 200 мл теплой воды. Плоская сахарная кривая после нагрузки крахмалом свидетельствует о нарушении полостного пищеварения в тонкой кишке [33, 77, 114].

**Копрологическое исследование.** По исследованию кала также можно получить важную информацию о процессах пищеварения и всасывания пищевых

веществ в желудочно-кишечном тракте [26]. В диагностике кишечной патологии важное значение имеет и макроскопическое, и микроскопическое исследование кала. Исследование кала проводили по методике В.В. Меньшикова [122].

**Исследование микрофлоры толстой кишки.** Дисбиоз кишечника устанавливали путем посева кала на аэробную и анаэробную микробную флору. Забор испражнений осуществляли из последней порции фекалий с помощью стерильного шпателя и помещали в пробирки. От взятия материала до его посева проходило не более 2 часов. Далее материал гомогенизировали в фарфоровой ступке с раствором Хэнкса из расчета 10:1 (объем/вес) в анаэробных условиях в баклаборатории, а затем готовили серийные разведения. По 0,1 мл из соответствующих разведений сеяли на различные селективные среды. После инкубирования чашек с посевами осуществляли подсчет по формуле количества микроорганизмов каждого вида в 1 г исследуемого материала:  $K = E / k * v * n$  (где **K** – количество бактерий; **E** – сумма колоний данного вида во всех используемых разведениях; **k** – количество чашек данного разведения; **v** – объем суспензии; **n** – степень разведения). Бактериальный состав оценивали через 2, 3 и 4 суток. Состояние кишечной микрофлоры определяли по содержанию кишечных палочек в 1 г кала, в том числе гемолитических и лактозонегативных, бифидо- и лактобактерий, энтеро- и стрептококков, наличие золотистого стафилококка, клостридий, дрожжеподобных грибов, протей, клебсиелл, синегнойной палочки и прочих условнопатогенных микроорганизмов [43]. Оценку по степени тяжести дисбиоза проводили согласно классификации И.Б. Куваевой, К.С. Ладодо (1991) [100].

Известно, что дисбиоз по микробиологической степени тяжести подразделяется на III степени. I степень предполагает снижение содержания облигатных представителей микрофлоры (бифидо- и/или лактобактерий) на 1-2 порядка или увеличение численности условно-патогенных микроорганизмов при неизменном количестве бифидобактерий; II степень – уменьшение содержания бифидобактерий  $<10^7$  на фоне выраженных изменений в аэробной микрофлоре –

снижение лактобацилл, появление лактозонегативных и гемолитических штаммов кишечной палочки, обнаружение представителей условно-патогенных микроорганизмов в большом количестве до  $10^7$ - $10^8$  КОЕ/г; III степень – высокий титр условно-патогенных микроорганизмов отдельных видов и в ассоциациях, появление патогенных микроорганизмов [126].

**Исследование кальпротектина в кале.** Кальпротектин – белок, продуцируемый нейтрофилами слизистой оболочки кишечника. Высокий уровень кальпротектина надежно отражает активность и распространенность воспаления в слизистой оболочке кишечника, а также является предиктором близкого обострения у пациентов с болезнью Крона, язвенным колитом [103]. Кальпротектин высоко стабилен в кале в течение нескольких дней. Чувствительность теста составляет 100%, специфичность – 97%. Исследование кальпротектина проводилось методом иммуноферментного анализа кала с целью исключения воспалительных заболеваний кишечника.

**Исследование ЖК в крови и желчи.** Больным предкаменной стадией ЖКБ проводили биохимическое исследование 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 [26]. ЖК в крови и желчи определяли также по следующей методике: масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР) получены 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  $300^{\circ}\text{C}$  и расходом  $8 \text{ л}\cdot\text{мин}^{-1}$ . Желчь растворяли в дистиллированной воде в концентрации 1:1. Затем 1 мкл раствора доводили водой до 1 мл. Данные обрабатывались с помощью программы DataAnalysis 4.0 (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия).

**Исследование гормонального статуса.** В последние годы все большее значение придают изучению гормонов для выяснения этиопатогенетических механизмов развития, для диагностики и прогноза течения различных заболеваний, в том числе, кишечника [24, 30, 89].

Нами было проведено изучение кортизола, инсулина, гастрина, свободного тироксина ( $T_4$ ) и тиреотропного гормона (ТТГ) в периферической крови у больных I и II стадией ЖКБ.

Для количественного определения гормонов использовали электрохемилюминисцентный иммуноанализ, основанный на принципе конкуренции с применением поликлональных антител. Данный метод является простым в исполнении, высокоспецифичным, обладает большой чувствительностью, характеризуется отсутствием лучевой нагрузки на организм обследуемого, надежностью, точностью, большой пропускной способностью.

Электрохемилюминисцентное определение гормонов проводилось с помощью стандартных наборов зарубежных фирм с помощью анализаторов IMMULITE, IMMULITE 1000, IMMULITE 2000 фирмы «Siemens».

При определении гормонов использовали следующее оборудование: анализаторы «FP-11», «FP-12», «FP-13» (Финляндия), пробирки полистереновые и миксеры «LKB Wallae» (Швеция), центрифуги «TJ-б» фирмы «Beckman» (Австрия).

Полученные результаты инсулина выражали в мкМЕ/л, кортизола – в нмоль/л, ТТГ – в мкМЕ/л,  $T_4$  – в пмоль/л, гастрин – в нг/мл.

Электрохемилюминисцентное исследование выполнялось в лаборатории ООО «МедЛаб Экспресс» г. Ижевска.

### **2.3.2. Инструментальные методы исследования**

Для оценки морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки проводили эндоскопическое и гистологическое исследование слизистой оболочки

двенадцатиперстной кишки. Фиброгастродуоденоскопия (ФГС) осуществлялась эндоскопом фирмы «Olympus CIF-XQ-20». Данный метод исследования является высокоинформативным: позволяет выявлять эрозивные и язвенные дефекты слизистой оболочки тонкой кишки, осуществлять динамическое наблюдение за развитием патологического процесса и диагностировать сопутствующую гастродуоденальную патологию [158].

ФГС проводилась натощак после местной анестезии глотки раствором лидокаина. Объектом гистологического исследования являлись биоптаты из 3-5 кусочков слизистой оболочки луковицы и постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки, имеющих наиболее выраженные отклонения от нормы. По данным Парфенова А.И. (2009), патологические изменения в тощей кишке и постбульбарном отделе двенадцатиперстной кишки у большинства больных с СМА бывают однонаправленными [142]. Прицельная биопсия осуществлялась при эндоскопическом исследовании больных до и после курса лечения.

Биоптаты фиксировались в 10% нейтральном формалине и заливались в парафин. С каждого парафинового блока изготавливали серийные депарафинированные срезы толщиной в 5-7 мкм. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Просмотр объектов производился под микроскопом «МИКМЕД-2», под увеличением от 100 до 1000.

ФГС проводилась в эндоскопическом отделении БУЗ УР «ГКБ №8 им. И.Б. Однопозова МЗ УР» города Ижевска (зав. отд. – П.В. Шушков). Морфологические исследования выполнялись в патологоанатомическом отделении БУЗ УР «ГКБ №6 МЗ УР» города Ижевска (зав. отд. – А.Г. Мокрецов).

Для морфологической характеристики хронического дуоденита пользовались классификацией Whithead R. (1990). 1 степень (слабый дуоденит) устанавливали при условии сохранности структуры двенадцатиперстной кишки и поверхностного эпителия, в котором выявляли увеличение численности межэпителиальных лимфоцитов, а в собственной пластинке слизистой оболочки – выраженную



лимфоплазмоцитарную инфильтрацию. 2 степень (умеренный дуоденит) устанавливали при наличии повреждения поверхностного эпителия, деформации и укорочения ворсинок. 3 степень (тяжелый дуоденит) диагностировали при значительном укорочении ворсинок, углублении крипт, обильной лимфоплазмоцитарной инфильтрации, наличии эрозивных дефектов в слизистой оболочке [92].

УЗИ органов брюшной полости проводилось на аппарате «SHIMADZU SDN-500» (Япония).

Колоноскопия проводилась фиброколоноскопом фирмы «Olympus» для исключения онкопатологии и воспалительных заболеваний кишечника [94].

**Исследование СИБР.** Оценка СИБР осуществлялась путем анализа результатов водородных дыхательных тестов с лактулозой, выполненных на анализаторе ЛактофаН2 фирмы АМА (Санкт-Петербург). Метод основан на определении содержания водорода в выдыхаемом воздухе, который появляется в результате метаболизма кишечных бактерий, так как выявлена линейная зависимость между количеством водорода, образующимся в кишечнике, и его количеством, выделяющимся при дыхании. У здоровых людей в состоянии покоя водород в выдыхаемом воздухе натошак не определяется. Выявить отдел кишечника, в котором происходят процессы брожения, можно по времени, за которое содержание водорода увеличивается при проведении водородного дыхательного теста [207, 231, 237, 247]. Появление метаболитов в выдыхаемом воздухе раньше достижения химусом толстой кишки свидетельствует об избыточном росте тонкокишечной флоры.

Данное исследование начинается с измерения натошачевого уровня водорода. Затем пациент принимает внутрь 20 г лактулозы, растворенной в 200 мл кипяченой воды, затем содержание водорода в выдыхаемом воздухе определяется с интервалом каждые 20 минут в течение 2 часов. Результат теста считается положительным при повышении концентрации водорода более 10 ppm в 1-й час

исследования [8, 169].

Временные характеристики появления водородных пиков могут быть связаны с индивидуальными особенностями двигательной активности кишки, поэтому перед тестированием необходимо соблюдение ряда правил для минимизации ложноположительных и ложноотрицательных результатов. К таковым относят запрет приема углеводной пищи накануне теста вечером (хлеб, макаронные изделия), необходимость использования ополаскивателя рта с антибактериальным эффектом непосредственно перед исследованием, воздержание от курения и физических нагрузок минимум за 2-3 часа до тестирования [102, 208].

Диагностика СИБР имеет большое значение, так как под влиянием ферментов нормальной микрофлоры в подвздошной кишке осуществляется деконъюгация ЖК и преобразование первичных ЖК, синтезированных в печени, во вторичные ЖК [102].

#### **2.4. Статистические методы исследования**

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 [129].

## ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ЖКБ

### 3.1. Исследование полостного пищеварения в тонкой кишке

В клинических условиях нами проведено изучение полостного пищеварения в тонкой кишке у больных разными стадиями ЖКБ, результаты показаны в таблице 3.1.

Как видно из таблицы 3.1, через 30 минут после перорального приема растворимого крахмала, у больных, независимо от стадии ЖКБ, концентрация глюкозы в крови была достоверно снижена в сравнении с группой контроля, а через 60 минут имела тенденцию к снижению. Данные нарушения были более выражены в группе больных предкаменной стадией ЖКБ. Выявленные изменения в переваривании крахмала указывают на снижение полостного пищеварения в тонкой кишке у больных ЖКБ.

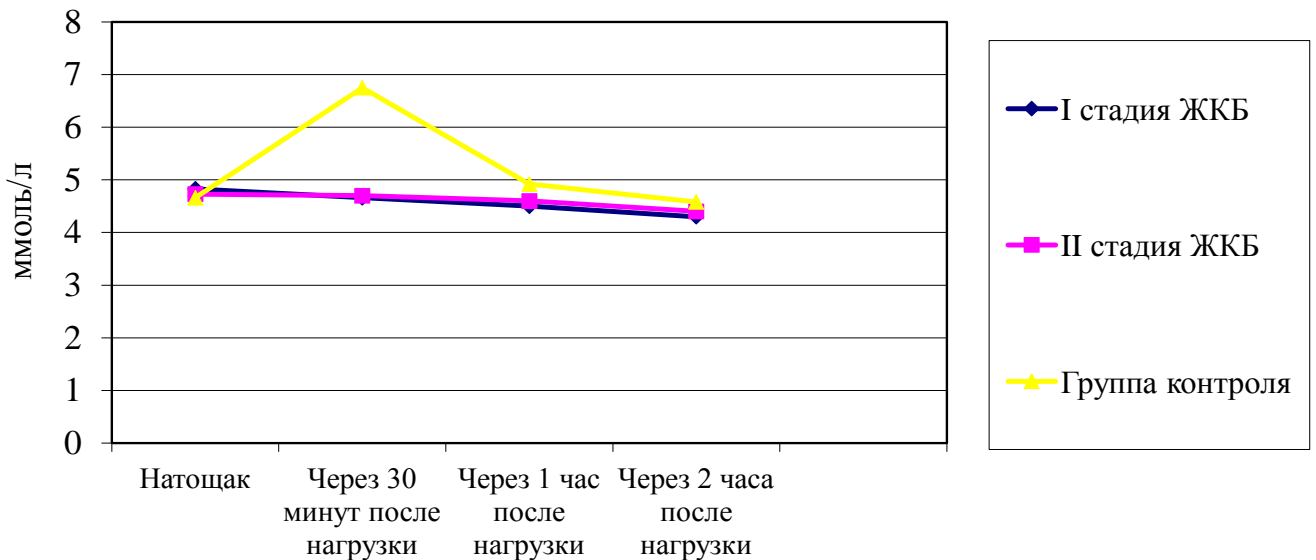
**Таблица 3.1**

**Результаты функциональных нагрузочных проб с растворимым крахмалом у  
больных ЖКБ (ммоль/л)**

Период исследования	Натошак	Через 30 минут после нагрузки	Через 1 час после нагрузки	Через 2 часа после нагрузки
Больные I стадией ЖКБ (n=29)	4,82±0,16	4,65±0,15**	4,5±0,17	4,3±0,13*
Больные II стадией ЖКБ (n=18)	4,72±0,23	4,6±0,24**	4,5±0,22	4,3±0,2
Контрольная группа (n=12)	4,65±0,6	6,76±0,34*	4,92±0,23	4,58±0,42

*Примечание: \* - достоверные изменения по отношению к исходному уровню (p<0,05); \*\* - достоверные изменения по отношению к контрольной группе (p<0,05); n - число наблюдений.*

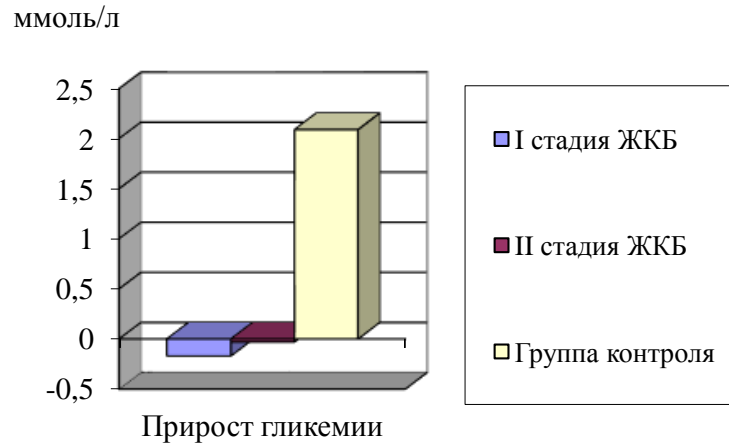
На рисунке 3.1.1 показано, что сахарные кривые после приема растворимого крахмала у больных ЖКБ более плоские, чем у группы контроля.



**Рис. 3.1.1. Гликемические кривые после нагрузки растворимым крахмалом у больных ЖКБ и контрольной группы.**

Прирост гликемии после приема растворимого крахмала в течение 30 минут от начала исследования 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 (рисунок 3.2.1).

Причинами недостаточности полостного пищеварения являются болезни желудка, поджелудочной железы, особенно сопровождающиеся внешнесекреторной ее недостаточностью, тонкой кишки и ГБС [151]. Также известно, что в двенадцатиперстной кишке синтезируются гастроинтестинальные гормоны, обеспечивающие регуляцию моторики, секреции и ферментативной активности желудочно-кишечного тракта [142].



**Рис. 3.2.1. Прирост гликемии через 30 минут после нагрузки растворимым крахмалом у больных ЖКБ и контрольной группы.**

У обследованных нами больных нарушение полостного пищеварения мы связываем преимущественно с недостатком ЖК, что является важным патогенетическим звеном ЖКБ. При недостатке ЖК нарушается переваривание жиров и жирорастворимых витаминов, что приводит к диарее и стеаторее, появлению симптомов трофической недостаточности. Постепенно возникает билиарная недостаточность, что в конечном итоге приводит к образованию камней в желчном пузыре [48]. Отсутствие прироста гликемии после приема растворимого крахмала можно объяснить и повышенной реактивностью инсулярного аппарата поджелудочной железы, что приводит к быстрому снижению уровня гликемии.

### **3.2. Исследование мембранного пищеварения в тонкой кишке**

В клинических условиях было проведено изучение мембранного пищеварения в тонкой кишке у больных разными стадиями ЖКБ, результаты представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

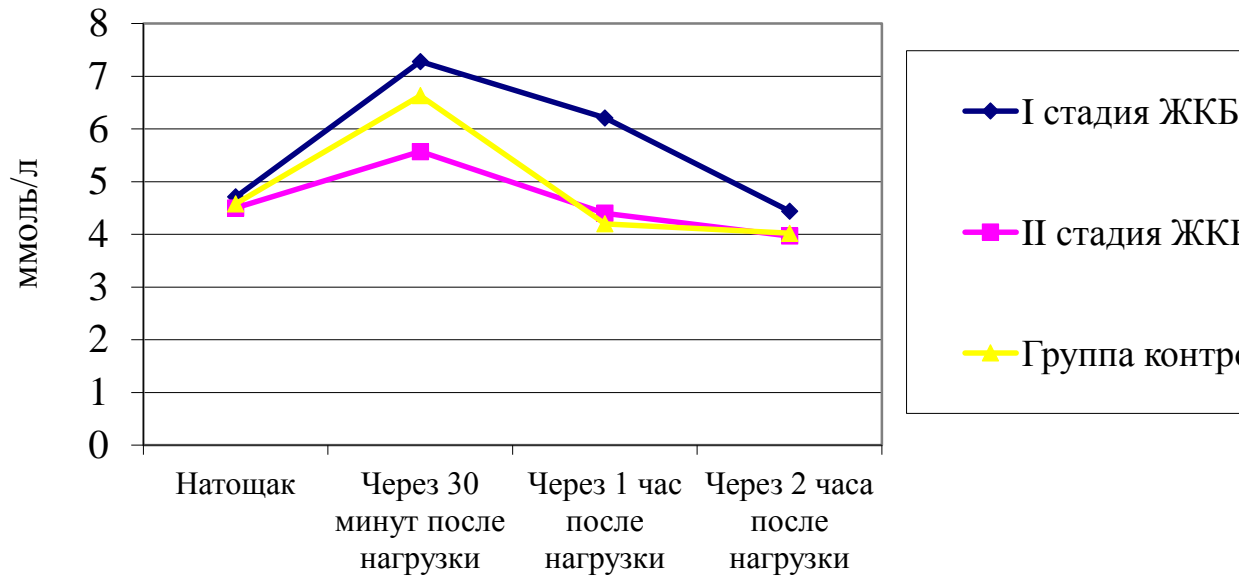
**Результаты функциональных нагрузочных проб с сахарозой у больных ЖКБ**  
(ммоль/л)

Период исследования	Натощак	Через 30 минут после нагрузки	Через 1 час после нагрузки	Через 2 часа после нагрузки
Больные I стадией ЖКБ (n=29)	4,72±0,34	7,29±0,44*	6,22±0,44* **	4,43±0,38
Больные II стадией ЖКБ (n=18)	4,5±0,33	5,58±0,2* **	4,4±0,37	3,98±0,24
Контрольная группа (n=12)	4,59±0,68	6,64±0,34*	4,2±0,86	4,03±0,73

*Примечание:* \* - достоверные изменения по отношению к исходному уровню ( $p < 0,05$ ); \*\* - достоверные изменения по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ ); n - число наблюдений.

Как отмечено в таблице 3.2, у больных II стадией ЖКБ через 30 минут после приема сахарозы прирост гликемии был достоверно ниже в сравнении с контрольной группой и группой больных I стадией ЖКБ. Это свидетельствует о нарушении мембранного пищеварения в тонкой кишке у больных каменной стадией ЖКБ. Мембранное пищеварение нарушается при заболеваниях тонкой кишки вследствие дистрофии и атрофии ее слизистой оболочки, в результате чего снижается синтез собственно кишечных ферментов или уменьшается способность мембраны энтероцита адсорбировать полостные ферменты [151]. Нарушения переваривания дисахаридов могут быть обусловлены не только снижением собственно кишечного пищеварения, но и с нарушением адсорбции панкреатических ферментов, принимающих участие в мембранном пищеварении [151, 181].

На рисунке 3.1.2 схематически изображены гликемические кривые после нагрузки сахарозой у больных разными стадиями ЖКБ и группы контроля.

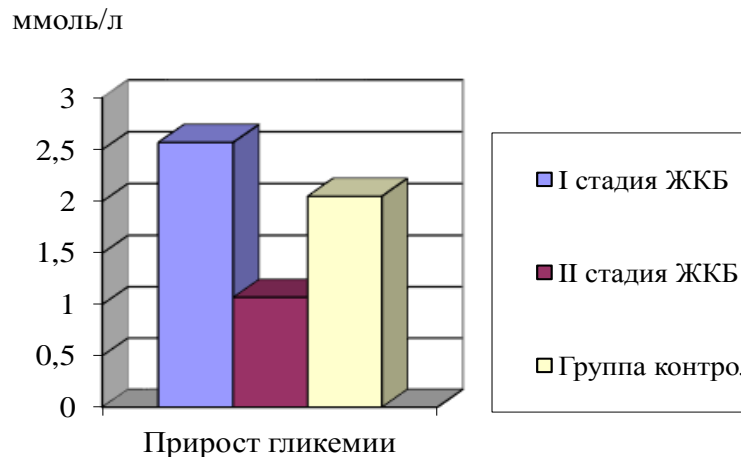


**Рис. 3.1.2 Гликемические кривые после нагрузки сахарозой у больных ЖКБ и контрольной группы.**

Прирост гликемии после нагрузки сахарозой в течение первых 30 минут от начала исследования 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.

На рисунке 3.2.2 можно увидеть, что прирост гликемии после нагрузки сахарозой у больных предкаменной стадией ЖКБ даже несколько превысил показатели контрольной группы, что может свидетельствовать о вовлечении компенсаторных механизмов и активации мембранного пищеварения на фоне значительного снижения полостного пищеварения. Так и по данным Ереминой Е.Ю., нарушения кишечных функций и их проявления реализуются через патологические и компенсаторно-приспособительные изменения тонкой кишки [62].





**Рис. 3.2.2 Прирост гликемии через 30 минут после нагрузки сахарозой у больных ЖКБ и контрольной группы (ммоль/л).**

В свете последних данных стало известно, что существует еще пристеночное пищеварение, которое является переходом от полостного к мембранному пищеварению. Пристеночное пищеварение происходит в пристеночном слое слизи, где адсорбируются молекулы пищеварительных ферментов, преимущественно панкреатических и, в меньшей степени, кишечных, создавая огромный пористый катализатор, обеспечивающий дальнейший гидролиз продуктов полостного пищеварения [165]. Также установлено, что пристеночный слизистый слой, отделяющий апикальную поверхность энтероцита от жидкой фазы химуса, оказывает существенное влияние на скорость всасывания [154].

### **3.3. Исследование всасывания в тонкой кишке**

В клинических условиях было проведено изучение всасывания в тонкой кишке у больных разными стадиями ЖКБ, результаты представлены в таблице 3.3.

При исследовании всасывательной функции тонкой кишки у больных предкаменной и каменной стадиями ЖКБ отмечено достоверное увеличение прироста гликемии после перорального приема глюкозы и через 30, и через 60 минут в сравнении с контролем. При этом отмечено, что при II стадии ЖКБ восстановление уровня гликемии после нагрузки глюкозой происходит медленнее, чем при I стадии ЖКБ, что, вероятно, может быть обусловлено недостаточной секрецией инсулина или инсулинорезистентностью.

Таблица 3.3

**Результаты функциональных нагрузочных проб с глюкозой у больных ЖКБ  
(ммоль/л)**

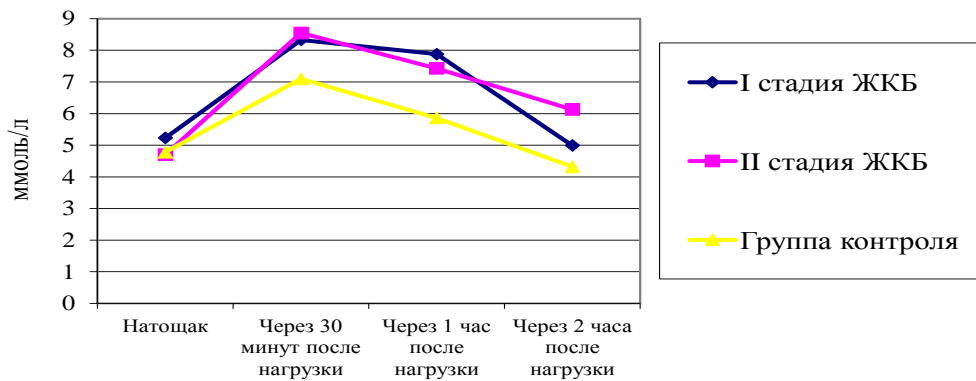
Период исследования	Натощак	Через 30 минут после нагрузки	Через 1 час после нагрузки	Через 2 часа после нагрузки
Больные I стадией ЖКБ (n=29)	5,24±0,18	8,34±0,36* **	7,89±0,57**	4,98±0,42
Больные II стадией ЖКБ (n=18)	4,6±0,23	8,56±0,44* **	7,44±0,59* **	6,14±0,5* **
Контрольная группа (n=12)	4,77±0,97	7,1±0,43*	5,87±0,37	4,33±0,68

*Примечание: \* - достоверные изменения по отношению к исходному уровню ( $p < 0,05$ ); \*\* - достоверные изменения по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ ); n - число наблюдений.*

Нарушения процессов всасывания в кишечнике могут быть врожденными и приобретенными. Приобретенные нарушения всасывания встречаются при многих заболеваниях органов пищеварения, в том числе, желчевыводящих путей, а также отмечаются нередко при СИБР [147, 200]. Гликемия натощак и форма гликемических кривых могут быть связаны не только с процессом всасывания в тонкой кишке, но и со скоростью усвоения глюкозы печенью и мышцами, состояния эвакуаторной функции желудка, особенностей регуляторных систем (центральной нервной системы, гормонов, ферментов, внутриклеточной

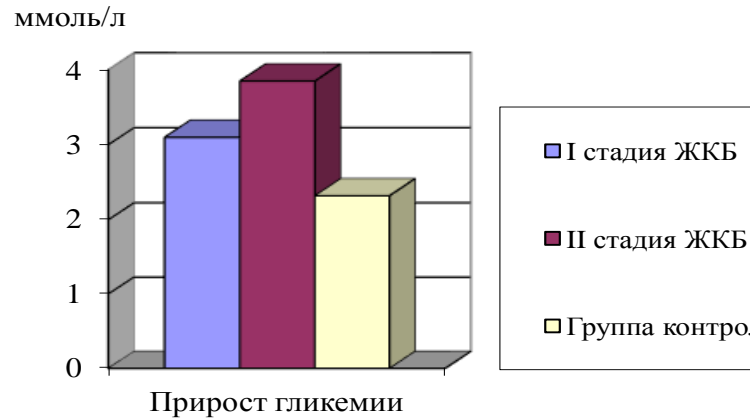
концентрации ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) [184]. Для исключения влияния поджелудочной железы на уровень гликемии особое внимание уделялось показателям гликемической кривой в течение первого часа исследования.

На рисунке 3.1.3 схематически изображены гликемические кривые после нагрузки глюкозой у больных ЖКБ и группы контроля.



**Рис. 3.1.3 Гликемические кривые после нагрузки глюкозой у больных ЖКБ и контрольной группы.**

Прирост гликемии после нагрузки глюкозой в течение 30 минут от начала исследования 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 (рисунок 3.2.3). Отмечено усиление всасывания в тонкой кишке в обеих группах больных в сравнении с контролем.



**Рис. 3.2.3 Прирост гликемии через 30 минут после нагрузки сахарозой у больных ЖКБ и контрольной группы (ммоль/л).**

Таким образом, у большинства больных ЖКБ выявлено нарушение всех 3 этапов гидролизно-резорбционного процесса в тонкой кишке. В обеих группах больных отмечено снижение полостного пищеварения и усиление всасывания, при этом у больных I стадией ЖКБ снижение полостного пищеварения более выражено, чем при II стадии, а при II стадии ЖКБ нарушено также и мембранное пищеварение.

### **3.4. Исследование СИБР**

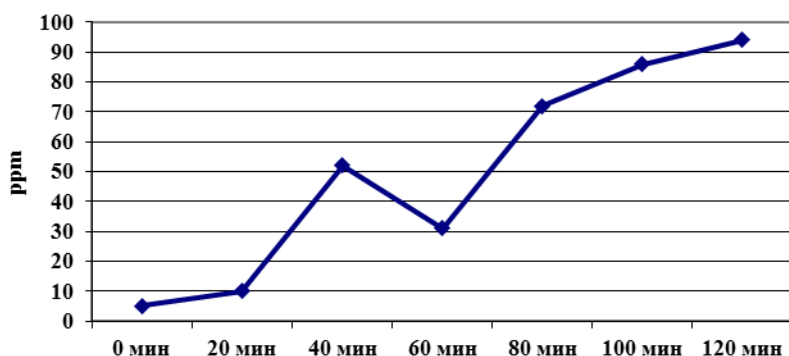
Современными исследованиями показано, что человек обеспечил себя дополнительным бактериальным или симбионтным типом пищеварения, благодаря которому можно использовать продукты метаболизма микроорганизмов для своего жизнеобеспечения и защиты от патогенной микрофлоры [164]. Заселение кишки микробами происходит сразу после рождения человека, формируются микробные

сообщества, которые действуют в течение всей жизни макроорганизма. Бактериальная колонизация кишки индуцирует ангиогенез, усиливает моторику и изменяет активность ферментов [120].

В клинических условиях нами проводилось изучение СИБР у больных разными стадиями ЖКБ с помощью водородного дыхательного теста с лактулозой на анализаторе Лактофан2 фирмы АМА (Санкт-Петербург).

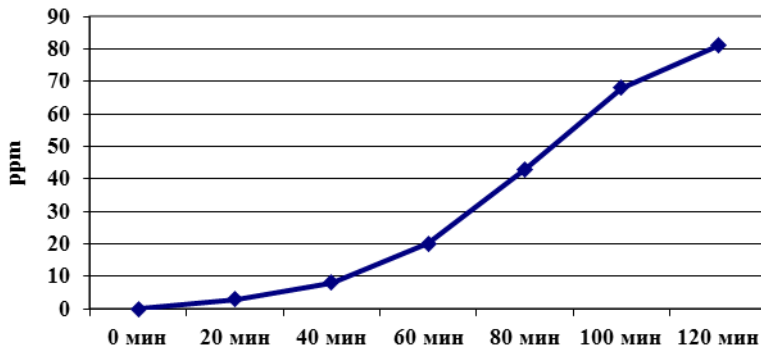
При проведении водородного дыхательного теста у 82,7% больных ЖКБ был выявлен СИБР (отмечено увеличение содержания водорода в выдыхаемом воздухе более 10 ppm в сравнении с исходным уровнем в течение 1-го часа исследования).

Среди всех обследованных у 30% больных СИБР был установлен на фоне сохраненной функции илеоцекального клапана (рисунок 3.3.1): отмечены 2 пика нарастания содержания водорода – тонкокишечный и толстокишечный.



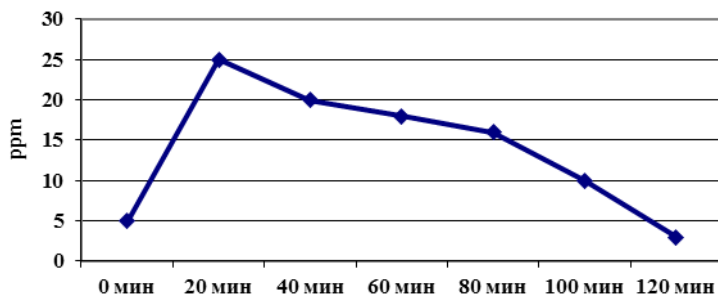
**Рис. 3.3.1 СИБР на фоне сохраненной функции илеоцекального клапана.**

У 70% больных СИБР диагностирован при наличии недостаточности илеоцекального клапана (рисунок 3.3.2): отмечен значительный прирост содержания водорода в течение 1-го часа исследования, без последующего снижения.



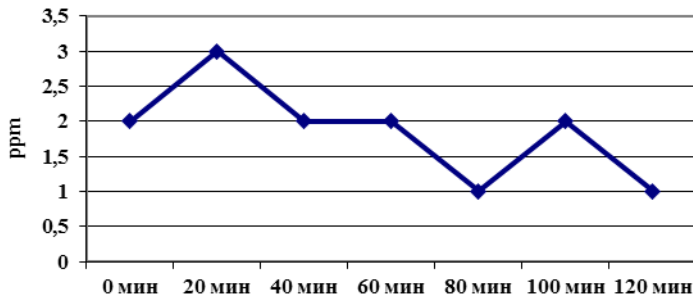
**Рис. 3.3.2 СИБР на фоне нарушенной функции илеоцекального клапана.**

У 15,8% больных ЖКБ был установлен СИБР в сочетании с дисбиозом толстой кишки: отмечен только один ранний тонкокишечный пик концентрации водорода, затем содержание водорода постепенно снижалось до конца исследования (рисунок 3.3.3).



**Рис. 3.3.3 СИБР в сочетании с дисбиозом толстой кишки.**

У 10,5% пациентов с ЖКБ был выявлен дисбиоз толстой кишки без СИБР (рисунок 3.3.4). Вероятно, у данных больных имеет место низкая концентрация представителей нормальной кишечной флоры, которые в физиологических условиях ферментируют лактулозу, либо их функции угнетают патогенные бактерии. Также эти результаты могут быть обусловлены снижением двигательной активности пищеварительного тракта, то есть за 2 часа исследования лактулоза, возможно, так и не поступила в толстую кишку.



**Рис. 3.3.4 Дисбиоз толстой кишки.**

Учитывая вышеизложенное, выявлена тенденция к некоторому увеличению частоты СИБР среди больных I стадией ЖКБ по отношению к группе больных со II стадией ЖКБ (у 75% и у 62,5% больных соответственно). Прирост содержания водорода в выдыхаемом воздухе в течение 1-го часа исследования составил  $30,68 \pm 9,89$  ppm у больных I стадией ЖКБ и  $24,4 \pm 6,46$  ppm – у больных II стадией ЖКБ. Следовательно, у больных предкаменной стадией ЖКБ СИБР был еще и более выражен.

Известно, что СИБР противостоят нормальная секреция соляной кислоты в желудке, ферменты желудочного сока, ЖК, пропульсивная моторика тонкой кишки и наличие илеоцекального клапана [119, 159, 169]. Логично предположить, что в большей степени при цекоилеальном рефлюксе на фоне недостаточности илеоцекального клапана поражаются именно дистальные отделы тонкой кишки, где происходит абсорбция ЖК. А недостаток ЖК, как известно, является важнейшим патогенетическим звеном в процессе холестеринового камнеобразования. Следовательно, СИБР является важным звеном в патогенезе ЖКБ.

При корреляционном анализе установлена умеренная отрицательная связь между СИБР и приростом гликемии в течение 30 минут после нагрузки растворимым крахмалом ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,05$ ), то есть, чем более выражен СИБР, тем меньше прирост гликемии, тем сильнее страдает полостное пищеварение в тонкой кишке. Как было отмечено ранее, СИБР был выявлен несколько чаще, и

был отмечен большой прирост концентрации водорода у больных I стадией ЖКБ. Так и гликемическая кривая после приема растворимого крахмала у данных пациентов была более плоской в сравнении с аналогичными результатами у пациентов со II стадией ЖКБ. Корреляционный анализ между СИБР и мембранным пищеварением также показал умеренную отрицательную 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 всасывательной функцией тонкой кишки 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, увеличивается бактериохолия, что, вероятно, способствует дальнейшему прогрессированию ЖКБ.

### **3.5. Исследование кишечного микробиоценоза**

Дисбиоз кишечника откладывает немалый отпечаток на клиническое течение ЖКБ. Есть сведения, что выраженность клинических симптомов ЖКБ во многом обусловлена микробным обсеменением толстой кишки. По результатам посева кала, у 94,7% обследованных нами больных ЖКБ был выявлен дисбиоз кишечника, при этом у большинства больных (91%) отмечены различные варианты сочетанного нарушения микрофлоры толстой кишки (таблица 3.4).

Структура дисбиотических нарушений находилась в зависимости от стадии ЖКБ – при II стадии наблюдались более выраженные изменения в микрофлоре кишечника. 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).



Таблица 3.4

## Результаты исследования кишечной микрофлоры у больных ЖКБ (в %)

Представители микрофлоры	Ниже допустимых значений		В пределах допустимых значений		Выше допустимых значений	
	I стадия ЖКБ	II стадия ЖКБ	I стадия ЖКБ	II стадия ЖКБ	I стадия ЖКБ	II стадия ЖКБ
<i>E. coli</i> типичные	13,3	28,3	67,8	50	17,8	21,7
<i>E. coli</i> лактозонегативные	0	0	82,2	71,7	17,8	28,3
<i>E. coli</i> гемолитические	0	6,5	77,8	78,3	17,8	13,0
Энтерококки	8,9	0	77,8	93,5	13,3	6,5
Патогенные микроорганизмы семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	0	0	100	100	0	0
Другие условно-патогенные энтеробактерии	0	0	86,7	78,3	13,3	21,7
<i>Staph. Aureus</i>	0	0	67,8	78,3	32,2	21,7
Стафилококки ( <i>Staph. Epidermidis</i> , <i>Staph. Saprophyticus</i> )	0	0	95,6	93,5	4,4	6,5
Бифидобактерии	13,3	21,7	86,7	78,3	0	0
Лактобактерии	41,1	43,5	50	50	8,9	6,5
Грибы рода <i>Candida</i>	0	0	86,7	93,5	13,3	6,5
Неферментирующие грамотрицательные бактерии	0	0	95,6	100	4,4	0

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.

Как показано в таблице 3.5, при I стадии ЖКБ встречался чаще дисбиоз I степени, а при II стадии ЖКБ - дисбиоз 2 и 3 степени, то есть с увеличением длительности заболевания нарушения микробиоценоза толстой кишки прогрессируют.

**Таблица 3.5**

**Распределение больных ЖКБ по степени тяжести дисбиоза**

Степень выраженности дисбиоза	I стадия ЖКБ		II стадия ЖКБ	
	Абс. число	%	Абс. Число	%
1 степень	20	52,6	4	14,3
2 степень	14	36,8	18	64,3
3 степень	4	10,5	6	21,4

Суммируя вышеизложенные данные, у больных и предкаменной, и каменной стадией ЖКБ в 77,8% случаев отмечено сочетание СИБР с кишечным дисбиозом. Дисбиоз толстой кишки без СИБР установлен лишь в 10,5% случаев. Это связано, вероятно, с сохраненной функцией илеоцекального клапана у данных больных.

Дисбиоз способствует нарушению кишечных функций. На фоне снижения количества бифидо- и лактобактерий отмечается уменьшение их ферментативной активности, что приводит к нарушению процессов утилизации организмом человека биологически активных соединений, активизации гнилостных и бродильных процессов. Увеличение численности представителей условно-

патогенной флоры обуславливает нарушение процессов всасывания нутриентов, способствует конкурентному взаимодействию с представителями нормальной микрофлоры за участие в процессах ферментации и усвоения питательных веществ, поступающих с пищей [34]. По данным Я.М. Вахрушева и Н.В. Бакановой (2015), при увеличении выраженности дисбиоза в большей степени нарушается моторика толстой кишки и функция илеоцекального клапана [32].

По данным корреляционного анализа отмечены умеренные отрицательные связи между степенью дисбиоза и приростом гликемии после нагрузок растворимым крахмалом и сахарозой ( $r=-0,64$ ,  $p<0,05$  и  $r=-0,58$ ,  $p<0,05$  соответственно). То есть, чем более выражено нарушение толстокишечной микрофлоры, тем меньше прирост гликемии, тем сильнее страдает полостное и мембранное пищеварение в тонкой кишке.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что у больных ЖКБ в 70% случаев была выявлена недостаточность илеоцекального запирающего аппарата, которая сочеталась с СИБР, а в 77,8% случаев СИБР сочетался с дисбиозом толстой кишки.

### **3.6. Исследование ЭГЦ ЖК**

В последние годы развитие ЖКБ и ряда других заболеваний связывают с нарушением ЭГЦ, обусловленной снижением реабсорбции ЖК в кишечнике [248, 256, 258, 260].

В клинических условиях нами было проведено изучение ЖК в крови и желчи у больных предкаменной стадией ЖКБ. При биохимическом исследовании желчи выявлено достоверное снижение концентрации ЖК в пузырной ( $22,8\pm 2,2$  ммоль/л,  $p<0,05$ ) и печеночной ( $7,0\pm 1,4$  ммоль/л,  $p<0,05$ ) порциях желчи у больных ЖКБ по сравнению с контролем ( $54,6\pm 5,4$  ммоль/л и  $17,4\pm 2,9$  ммоль/л соответственно). При исследовании концентрации холестерина в желчи выявлена тенденция к его увеличению у больных ЖКБ. При этом холатохолестериновый коэффициент у

больных ЖКБ как в пузырьной ( $4,6 \pm 0,1$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), так и в печеночной ( $2,2 \pm 0,8$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) порциях желчи был достоверно ниже по сравнению с контролем ( $12,1 \pm 3,3$  ммоль/л и  $6,1 \pm 0,8$  ммоль/л соответственно). Полученные данные свидетельствуют о повышении литогенности желчи у больных ЖКБ.

При изучении отдельных фракций ЖК (таблица 3.6) у больных ЖКБ отмечено снижение свободных и увеличение конъюгированных ЖК в порциях «В» и «С» желчи в сравнении с контролем.

Таблица 3.6

## Результаты исследования ЖК в желчи (мг/мл)

Фракции ЖК		Больные ЖКБ		Контрольная группа	
		Порция «В» (n=23)	Порция «С» (n=23)	Порция «В» (n=7)	Порция «С» (n=7)
Свободные ЖК	Холевая	$0,105 \pm 0,03$	$0,048 \pm 0,01^*$	$0,11 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$
	хенодезоксиколевая	$0,035 \pm 0,03$	$0,01 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,01$
Конъюгированные ЖК	урсодезоксиколевая	$0,136 \pm 0,02$	$0,035 \pm 0,03$	$0,1 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,01$
	гликодезоксиколевая	$19,48 \pm 3,91^*$	$4,12 \pm 1,41^*$	$3,62 \pm 0,04$	$0,16 \pm 0,02$
	гликохолевая	$10,02 \pm 2,14^*$	$2,91 \pm 1,16^*$	$2,7 \pm 0,03$	$0,18 \pm 0,02$
	тауродезоксиколевая	$9,14 \pm 3,02^*$	$2,17 \pm 1,04$	$1,49 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,01$
	Таурохолевая	$5,13 \pm 2,09$	$1,56 \pm 0,95$	$1,15 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,01$
Деконъюгированные ЖК	дезоксиколевая	$0,11 \pm 0,04^*$	$0,07 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,01$

Примечание: \* - достоверность показателя у больных ЖКБ по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ ); n – число наблюдений.

В целом, содержание ЖК в крови у больных ЖКБ было снижено ( $1,43 \pm 0,51$  мг/мл) в сравнении с контролем ( $2,14 \pm 0,92$  мг/мл). При этом отмечены разнонаправленные нарушения спектра ЖК. Так, хенодезоксихолевая и дезоксихолевая кислоты были снижены, а урсодезоксихолевая, гликохолевая, гликодезоксихолевая, таурохолевая и тауродезоксихолевая кислоты – повышены (таблица 3.7). Нарушение баланса свободных и конъюгированных ЖК приводит к развитию коллоидной нестабильности желчи, являющейся предпосылкой развития холелитиаза. Изменение состава ЖК в крови может быть связано с повышением всасывания ЖК в проксимальном отделе тонкой кишки. В пользу подобной трактовки свидетельствует тот факт, что у больных ЖКБ было повышено всасывание глюкозы в начальном отделе тонкой кишки.

Таблица 3.7

**Результаты исследования ЖК в крови (мг/мл)**

Фракции ЖК		Больные ЖКБ (n=18)	Контрольная группа (n=16)
Свободные ЖК	Холевая	$1,08 \pm 0,29$	$0,83 \pm 0,23$
	хенодезоксихолевая	$0,1 \pm 0,01^*$	$0,7 \pm 0,1$
Конъюгированные ЖК	урсодезоксихолевая	$0,12 \pm 0,08$	$0,01 \pm 0,003$
	гликодезоксихолевая	$4,36 \pm 0,56$	$0,99 \pm 0,37^*$
	Гликохолевая	$0,98 \pm 0,23^*$	$0,38 \pm 0,04$
	тауродезоксихолевая	$3,81 \pm 0,46$	$2,9 \pm 0,96$
	Таурохолевая	$0,86 \pm 0,17$	$0,48 \pm 0,15$
Деконъюгированные ЖК	дезоксихолевая	$3,56 \pm 1,03^*$	$7,48 \pm 0,63$

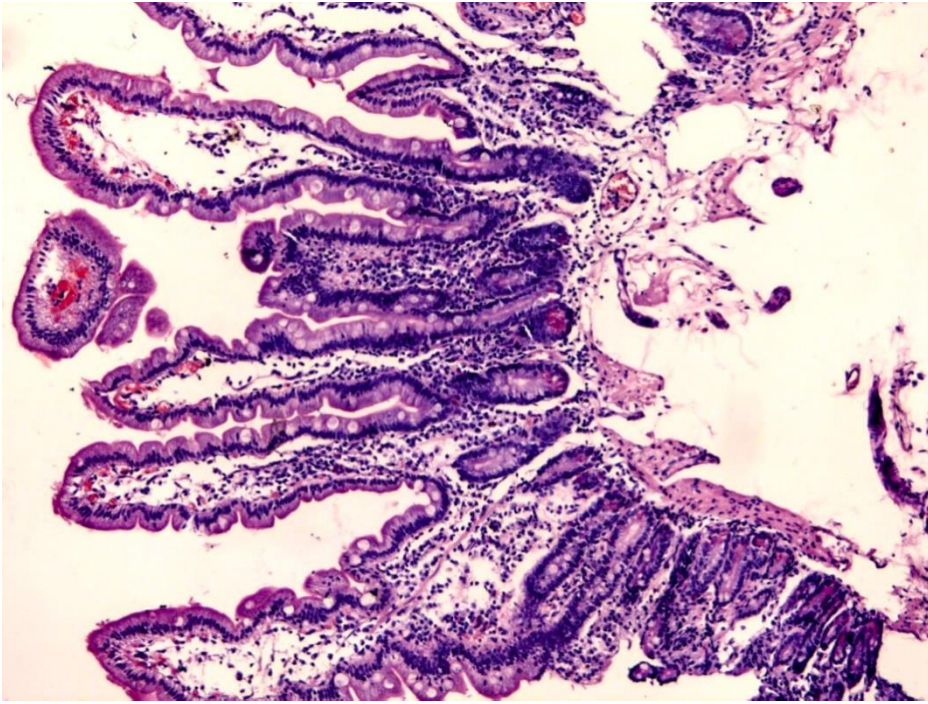
*Примечание: \* - достоверность показателя у больных ЖКБ по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ ); n – число наблюдений.*

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 ЖК в печень по принципу обратной связи уменьшает синтез свободных ЖК в гепатоцитах и экскрецию в желчь, что, как известно, является важнейшим звеном в патогенезе ЖКБ.

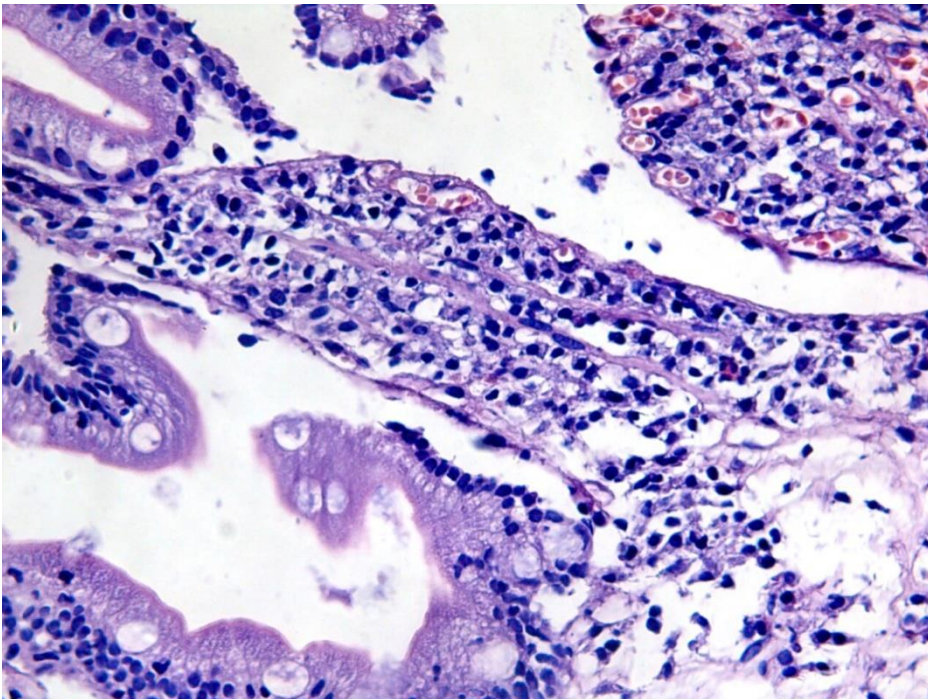
Таким образом, тонкая кишка является важным звеном в нарушении ЭГЦ ЖК. Увеличение всасывания преждевременно деконъюгированных ЖК в проксимальном отделе тонкой кишки, сопряженное с глюкозой, ускоряет время возврата ЖК в печень, в результате чего уменьшается их синтез в гепатоцитах и экскреция в желчь. Вследствие СИБР в дистальном отделе подвздошной кишки и толстокишечного дисбиоза происходят существенные изменения в деконъюгации ЖК, что приводит к нарушению соотношения фракций ЖК в крови и желчи.

### **3.7. Морфологическое исследование тонкой кишки**

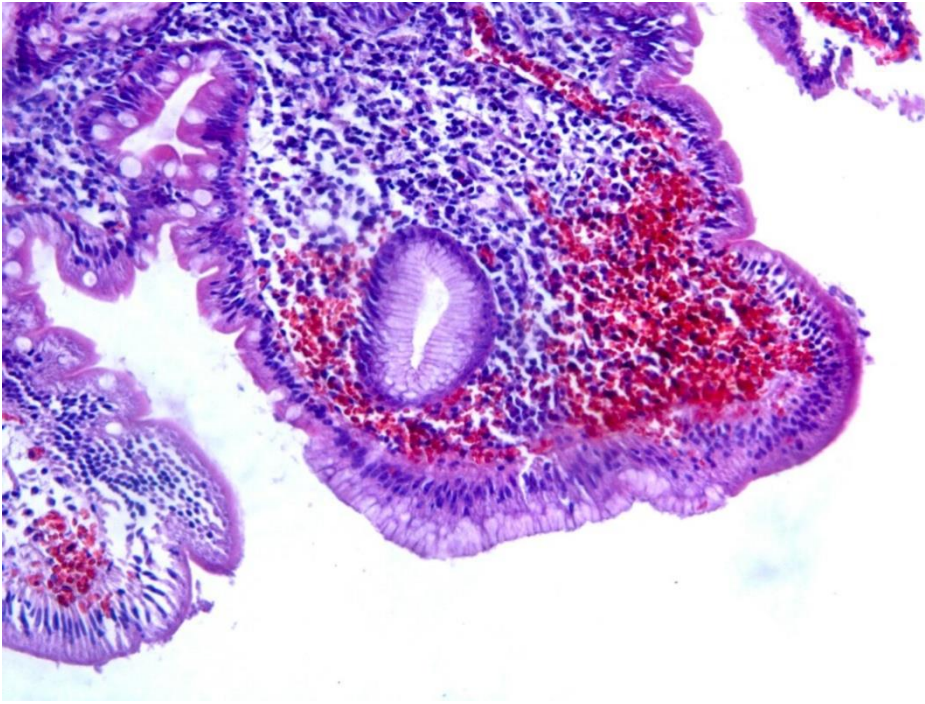
Проведенные эндоскопические исследования показали, что у 100% больных ЖКБ выявлены признаки воспаления двенадцатиперстной кишки (отек, гиперемия и другие). Визуальная картина воспалительного процесса была подтверждена морфологическим изучением биоптатов. У обследованных пациентов отмечены воспалительно-дистрофические 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 (фотографии 3.1-3.6).



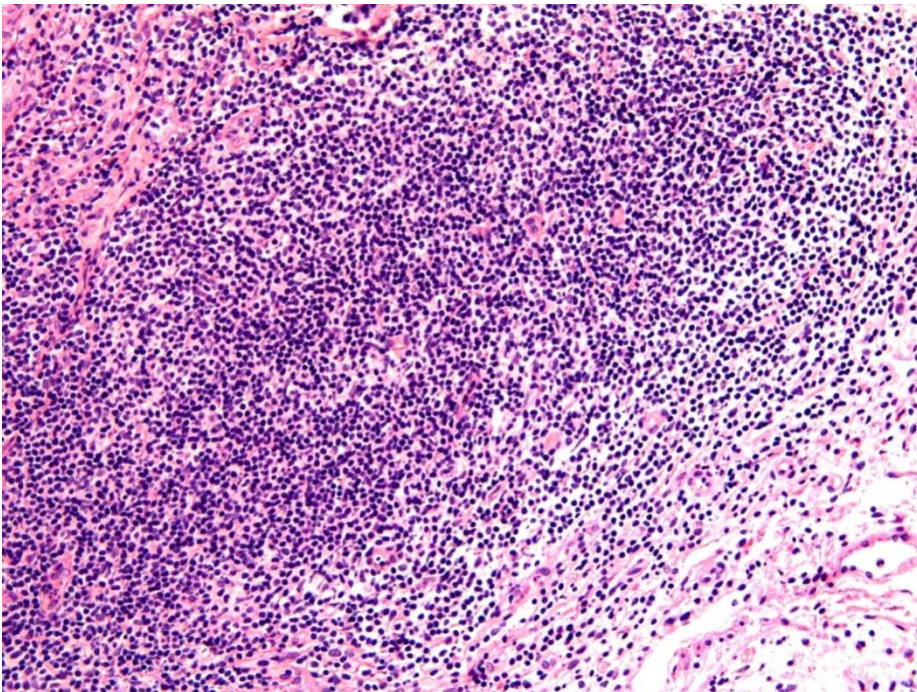
**Фотография 3.1.** Отек стромы ворсин (у больной Н., 48 лет, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 10$ ).



**Фотография 3.2.** Единичные поверхностные эрозии (у больной О., 38 лет, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$ ).

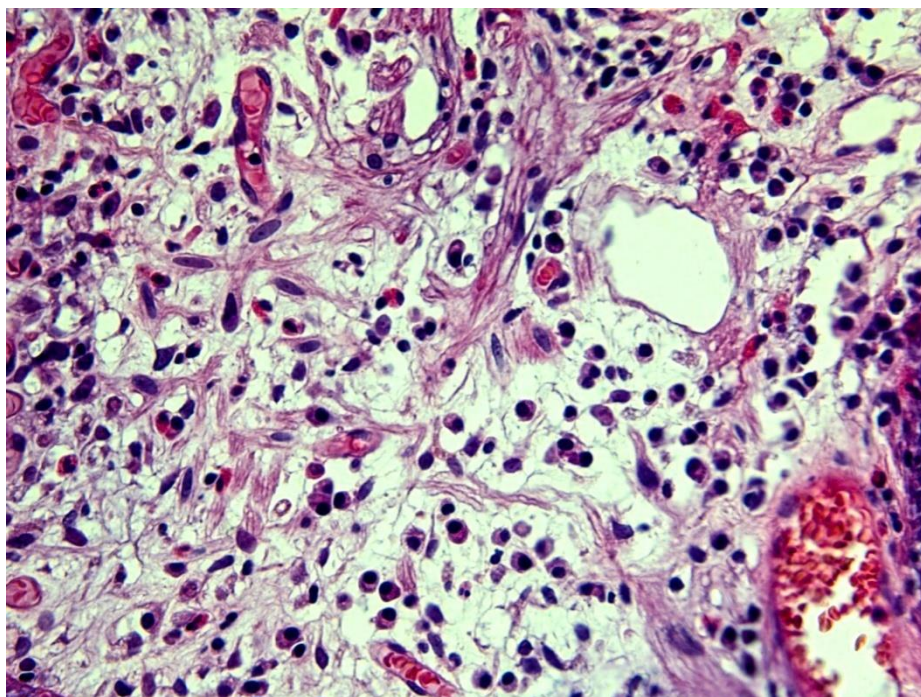


**Фотография 3.3.** Очаговая полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация (у больной М., 41 лет, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 20$ ).

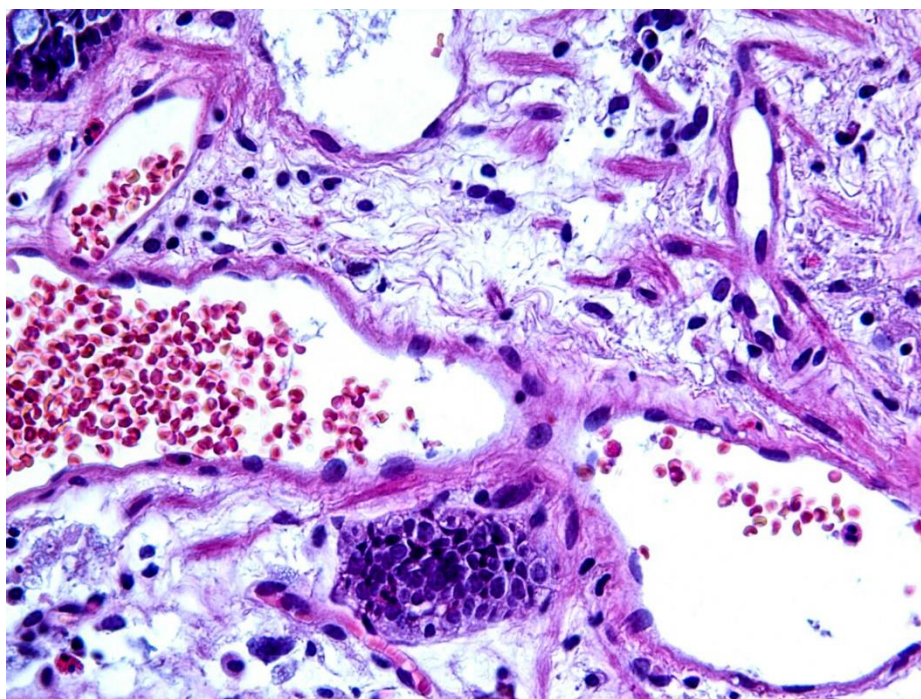


**Фотография 3.4.** Очаговая воспалительная инфильтрация с преобладанием лимфоцитов (у больного Н., 48 лет, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$ ).





**Фотография 3.5.** Полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация со значительным количеством гистиоцитов, плазмоцитов, эозинофилов (у больной Н., 48 лет, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$ ).



**Фотография 3.6.** Расстройства кровообращения с расширением капилляров и явлениями эритростаза (у больной О., 38 лет, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$ ).

У 80% обследованных нами больных ЖКБ был установлен дуоденит без атрофии, среди них у 50% выявлен поверхностный дуоденит, у 30% – диффузный дуоденит. У 20% больных диагностирован атрофический дуоденит. У 8,3% больных выявлено эрозивное поражение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

Изменения в биоптатах тонкой кишки могут быть обусловлены, в том числе, дисбиозом кишечника, при котором наблюдается уплощение ворсин и инфильтрация лейкоцитами собственной пластинки слизистой оболочки [126].

Выявленные у большинства больных эндоскопические и морфологические изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, являющейся начальным отделом тонкой кишки, возможно, являются основой нарушений кишечного пищеварения, установленных нами ранее при ЖКБ.

В качестве иллюстрации приводим выписки из историй болезней.

**Больная Н., 58 лет (история болезни №20849).** Поступила в стационар с жалобами на периодические схваткообразные боли в правом подреберье и эпигастрии, с иррадиацией в спину, вздутие и урчание в животе. Также беспокоят парестезии, похудела на 5 кг за последний год. Аппетит сохранен, вес 65 кг при росте 164 см.

Объективно: дыхательная и сердечно-сосудистая системы без особенностей. Язык влажный, обложен желтым налетом у корня. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии, правом подреберье, околопупочной области. Положительные пузырьные симптомы Ортнера, Лепене, Мерфи. Печень не увеличена.

Лабораторные данные:

Полный анализ крови: эритроциты –  $4,48 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин – 145 г/л, лейкоциты –  $6,6 \cdot 10^9/л$ , тромбоциты –  $247 \cdot 10^9/л$ , СОЭ – 10 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,5 ммоль/л, общий холестерин – 7,75 ммоль/л, АсТ – 23 ед/л, АлТ – 15 ед/л, ЩФ – 91 ммоль/л, ГГТП – 16 ед/л,

общий билирубин – 7,46 ммоль/л, общий белок – 87 г/л, альбумины – 40 г/л, калий – 4,2 ммоль/л, натрий – 144 ммоль/л.

Копрограмма: кал мягкий, оформленный, коричневый; растительная клетчатка 2-3-5 в поле зрения, крахмал внеклеточный в умеренном количестве, жирные кислоты в умеренном количестве, реакция на скрытую кровь отрицательная.

Посев кала на дисбиоз: увеличение эшерихий лактозонегативных до  $10^6$  КОЕ.

Сахарная кривая с глюкозой: глюкоза натощак – 4,33 ммоль/л, через 30 минут – 6,3 ммоль/л, через 60 минут – 6,16 ммоль/л, через 120 минут – 3,44 ммоль/л.

Сахарная кривая с сахарозой: глюкоза натощак – 4,56 ммоль/л, через 30 минут – 7,2 ммоль/л, через 60 минут – 5,5 ммоль/л, через 120 минут – 3,24 ммоль/л.

Сахарная кривая с крахмалом: глюкоза натощак – 4,6 ммоль/л, через 30 минут – 4,5 ммоль/л, через 60 минут – 4,3 ммоль/л, через 120 минут – 4,04 ммоль/л.

Инструментальные данные:

Водородный выдыхательный тест с лактулозой: водород натощак – 5 ppm, через 20 минут – 7 ppm, через 40 минут – 5 ppm, через 60 минут – 9 ppm, через 80 минут – 33 ppm, через 100 минут – 73 ppm. Заключение: вариант нормы.

УЗИ брюшной полости: ЖКБ, диффузные изменения в поджелудочной железе.

КТ брюшной полости: признаки хронического панкреатита, ЖКБ.

ФГС: эритематозная гастродуоденопатия, дуоденогастральный рефлюкс желчи, папиллит.

Морфологическое исследование двенадцатиперстной кишки: участок слизистой оболочки с атрофией и гиперрегенерацией железистых крипт, наблюдается утолщение и укорочение ворсинок.

Клинический диагноз: ЖКБ, II стадия. Желчный дуоденогастральный рефлюкс. Хронический гастрит, обострение. Папиллит. Хронический

билиарнозависимый + дисметаболический панкреатит. Дисбиоз кишечника 1 степени.

**Больная В., 55 лет (история болезни №20351).** Поступила в стационар с жалобами на периодические боли внизу живота, в околопупочной области и левом подреберье, усиливающиеся после еды, вздутие и урчание в животе, отрыжку, изжогу, тошноту после жирной пищи, горечь во рту. Также беспокоит общая слабость, выпадение волос, парестезии, сухость во рту, судороги в мышцах, похудание на 5 кг за последние полгода. Аппетит снижен, вес 70 кг при росте 158 см.

Объективно: дыхательная и сердечно-сосудистая системы без особенностей. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, болезненный в околопупочной области, левом фланке. Положительный симптом Орнера. Печень не увеличена.

Лабораторные данные:

Полный анализ крови: эритроциты –  $3,6 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин – 131 г/л, лейкоциты –  $5,8 \cdot 10^9/л$ , тромбоциты –  $179 \cdot 10^9/л$ , СОЭ – 7 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,59 ммоль/л, общий холестерин – 6,1 ммоль/л, триглицериды – 0,9 ммоль/л, АсТ – 30 ед/л, АлТ – 32 ед/л, ЩФ – 137 ммоль/л, ГГТП – 30 ед/л, общий билирубин – 12,8 ммоль/л, общий белок – 80 г/л, калий – 4,1 ммоль/л, натрий – 139 ммоль/л, кальций – 1,0 ммоль/л.

Копрограмма: кал мягкий, оформленный, коричневый; мышечные волокна с исчерченностью 0-1 в поле зрения, мышечные волокна без исчерченности 0-1-2 в поле зрения, растительная клетчатка в небольшом количестве, нейтральный жир в небольшом количестве, реакция на скрытую кровь отрицательная.

Посев кала на дисбиоз: снижение бифидобактерий  $<10^9$  КОЕ, лактобактерий  $<10^6$  КОЕ, увеличение эшерихий гемолитических до  $10^3$  КОЕ, выявлены клостридии pneumoniae  $10^7$  КОЕ.

Сахарная кривая с крахмалом: глюкоза натощак – 4,4 ммоль/л, через 30 минут – 4,5 ммоль/л, через 60 минут – 4,2 ммоль/л, через 120 минут – 3,9 ммоль/л.

Инструментальные данные:

Водородный дыхательный тест с лактулозой: водород натощак – 4 ppm, через 20 минут – 4 ppm, через 40 минут – 25 ppm, через 60 минут – 18 ppm, через 80 минут – 13 ppm, через 100 минут – 16 ppm. Заключение: СИБР, дисбиоз толстой кишки.

УЗИ брюшной полости: ЖКБ, диффузные изменения в поджелудочной железе, печени.

ФГС: дистальный эрозивный рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии.

Клинический диагноз: ГЭРБ 3 ст.: дистальный эрозивный рефлюкс-эзофагит, обострение. Недостаточность кардии. ЖКБ, II стадия. СИБР. Дисбиоз кишечника.

**Больная А., 57 лет, (история болезни №3668/20759).** Поступила в стационар с жалобами на постоянные тупые боли в правом подреберье, усиливающиеся после жирной пищи и физических нагрузок, уменьшающиеся после приема спазмолитиков и ферментов, вздутие и урчание в животе, отрыжку, изжогу, тошноту, кислый вкус во рту, кашицеобразный стул до 4 раз в день желтого цвета, иногда со слизью. Также беспокоит общая слабость, сухость кожи, парестезии, судороги в мышцах, частые стоматиты. Appetit сохранен, вес 65 кг при росте 162 см.

Объективно: дыхательная и сердечно-сосудистая системы без особенностей. Язык влажный, обложен налетом. Живот при пальпации мягкий, болезненный во всех отделах. Положительные пузырьные симптомы Ортнера, Лепене, Мерфи. Печень не увеличена.

Лабораторные данные:

Полный анализ крови: эритроциты –  $4,38 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин – 133 г/л, лейкоциты –  $4,3 \cdot 10^9/л$ , тромбоциты –  $156 \cdot 10^9/л$ , СОЭ – 12 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,0 ммоль/л, общий холестерин – 8,0 ммоль/л, триглицериды – 3,14 ммоль/л, АсТ – 22 ед/л, АлТ – 29 ед/л, ЩФ – 77 ммоль/л, общий билирубин – 7,77 ммоль/л, панкреатическая амилаза – 78 ед/л, общий белок – 68 г/л, калий – 4,4 ммоль/л, натрий – 137 ммоль/л, кальций ионизированный – 1,1 ммоль/л.

Копрограмма: кал мягкий, оформленный, коричневый; мышечные волокна без исчерченности 1-2 в поле зрения, растительная клетчатка в небольшом количестве, жирные кислоты в небольшом количестве, крахмал внеклеточный 0-1 в поле зрения, реакция на скрытую кровь отрицательная.

Сахарная кривая с глюкозой: глюкоза натощак – 4,6 ммоль/л, через 30 минут – 8,1 ммоль/л, через 60 минут – 6,2 ммоль/л, через 120 минут – 4,4 ммоль/л.

Сахарная кривая с сахарозой: глюкоза натощак – 4,6 ммоль/л, через 30 минут – 5,9 ммоль/л, через 60 минут – 5,4 ммоль/л, через 120 минут – 4,3 ммоль/л.

Сахарная кривая с крахмалом: глюкоза натощак – 4,7 ммоль/л, через 30 минут – 4,8 ммоль/л, через 60 минут – 4,5 ммоль/л, через 120 минут – 4,4 ммоль/л.

Инструментальные данные:

Водородный дыхательный тест с лактулозой: водород натощак – 8 ppm, через 20 минут – 11 ppm, через 40 минут – 13 ppm, через 60 минут – 53 ppm, через 80 минут – 52 ppm, через 100 минут – 59 ppm. Заключение: СИБР на фоне нарушенной функции илеоцекального запирающего аппарата.

УЗИ брюшной полости: густая неоднородная желчь в желчном пузыре, диффузные изменения поджелудочной железы.

КТ брюшной полости: неоднородное содержимое желчного пузыря, признаки хронического панкреатита.

ФГС: гастродуоденит.

Колоноскопия: легко выраженные катарально-дискинетические изменения толстой кишки.

Клинический диагноз: ЖКБ, I стадия, среднетяжелое течение, обострение. Хронический билиарнозависимый панкреатит, обострение. Хронический гастрит, обострение. Катарально-дискинетический колит, обострение. СИБР.

Таким образом, у обследованных нами больных ЖКБ выявлены нарушения всех этапов гидролизно-резорбционного процесса в тонкой кишке, наиболее выраженные в группе больных II стадией ЖКБ. Отмечено повышение литогенности желчи и изменение спектра ЖК в крови с уменьшением содержания свободных и увеличением конъюгированных фракций ЖК. Данные изменения концентрации ЖК обусловлены, в том числе, нарушением их всасывания в дистальном отделе подвздошной кишки на фоне СИБР и кишечного дисбиоза. Установлены эндоскопические и морфологические признаки поражения двенадцатиперстной кишки у больных ЖКБ.

## ГЛАВА 4. ГОРМОНЫ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ЖКБ

### 4.1. Исследование базального уровня гормонов

В тонкой кишке происходит синтез полипептидов гормональной природы, биологически активных аминов, кейлонов, простогландинов. Причем гормональные эффекты двенадцатиперстной кишки чрезвычайно многочисленны, разнообразны и не ограничиваются сферой пищеварения и всасывания [29]. Также в кишечнике происходит всасывание веществ, необходимых для синтеза гормонов [38]. При этом роль гормонов в нарушении функционального состояния кишечника у больных ЖКБ практически не изучена. Нами были изучены кортизол, тиреоидные гормоны, инсулин и гастрин у больных ЖКБ и у здоровых лиц.

В результате проведенных нами исследований выявлено достоверное снижение базального уровня гастрина, достоверное увеличение кортизола и инсулина, тенденция к снижению тиреоидных гормонов в периферической крови у больных ЖКБ по сравнению с контрольной группой (таблица 4.1).

**Таблица 4.1**

#### Базальный уровень гормонов в периферической крови у больных ЖКБ

Обследуемые группы	Гастрин (пг/мл)	Инсулин (мкМЕ/мл)	Кортизол (нмоль/л)	ТТГ (мМЕ/л)	Т <sub>4</sub> (пмоль/л)
Больные I стадией ЖКБ	24,27±2,24* (n=7)	12,48±0,5* ** (n=7)	469,5±7,7* ** (n=7)	1,72±0,18 (n=7)	16,72±0,83 (n=7)
Больные II стадией ЖКБ	28,8±1,87* (n=10)	14,58±0,87* (n=10)	677±20,5* (n=10)	1,96±0,2 (n=10)	16,54±0,49 (n=10)
Контрольная группа	66,13±2,45 (n=15)	10,47±0,65 (n=15)	419,3±12,82 (n=15)	2,08±0,07 (n=15)	16,8±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.



Пониженная секреция гастрина может наблюдаться вследствие разных причин. Гипогастринемия, вероятно, может быть обусловлена морфофункциональной перестройкой тонкой кишки, признаки которой были выявлены нами при гистологическом исследовании биоптатов из луковицы и постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки у больных ЖКБ. Известно, что нередко встречающийся при ЖКБ дуоденогастральный желчный рефлюкс оказывает повреждающее воздействие на слизистую оболочку желудка, что способствует уменьшению секреции гастрина. У обследованных нами больных по результатам эндоскопического исследования желудка и двенадцатиперстной кишки дуоденогастральный рефлюкс был выявлен в 28,1% случаев при предкаменной стадии и в 24,4% случаев при каменной стадии ЖКБ.

Ранее проведенными исследованиями показано, что гастрин оказывает трофическое действие на слизистую оболочку кишечника, стимулирует секрецию панкреатических и кишечных ферментов. Возможно, что снижение уровня гастрина у больных ЖКБ поддерживает ишемию и хроническое воспаление в слизистой оболочке тонкой кишки, что в дальнейшем приводит к снижению выработки ферментов и нарушению гидролизно-резорбционного процесса в тонкой кишке.

Повышение кортизола у больных ЖКБ в сравнении с контрольной группой было более выражено в группе больных каменной стадией ЖКБ. Учитывая противоречивые литературные данные о влиянии гиперкортизолемии на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, повышение кортизола у больных ЖКБ можно трактовать по-разному. При предкаменной стадии ЖКБ, возможно, реализуется противовоспалительное действие данного гормона. Напротив, при каменной стадии ЖКБ наличие гиперкортизолемии может поддерживать хроническое воспаление в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, приводя к более глубоким нарушениям ее микроструктуры и, как следствие, к более выраженным проявлениям СМА. Так, нами по результатам гистологического исследования биоптатов из луковицы и постбульбарного отдела

двенадцатиперстной кишки у больных ЖКБ, дуоденит был выявлен у 77,8% больных предкаменной и 100% больных каменной стадией ЖКБ. При этом, согласно морфологической классификации хронического дуоденита по Whithead R. (1990), при предкаменной стадии ЖКБ преобладал дуоденит I степени – в 55,6% случаев, дуоденит II степени встречался в 22,2% случаев. В то время как у больных каменной стадией ЖКБ дуоденит II степени встречался в 50% случаев и дуоденит I степени – в 50% случаев.

Корреляционный анализ показал, что имеется умеренная отрицательная связь между уровнем кортизола и степенью дуоденита у больных ЖКБ ( $r=-0,53$ ,  $p>0,05$ ). Полученные данные подтверждают сведения о противовоспалительном действии данного гормона.

Как было отмечено нами ранее, у больных ЖКБ достаточно часто диагностируется дуоденогастральный желчный рефлюкс, на фоне которого происходит повреждение слизистой оболочки желудка, в том числе, содержащей G-клетки. Возможно, повреждение G-клеток приводит не только к уменьшению секреции гастрина, но и адренокортикотропного гормона, который регулирует выработку кортизола надпочечниками по принципу обратной связи. Вероятно, и эти механизмы могут способствовать развитию кортизолемии у больных ЖКБ.

Повышение инсулина у больных ЖКБ по сравнению с контрольной группой было также более выражено в группе больных каменной стадией ЖКБ. Для анализа полученных данных у обследованных нами больных и контрольной группы был вычислен индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) по формуле:

**НОМА-IR = инсулин натощак (мкМЕ/мл) × гликемия натощак (ммоль/л) / 22,5.**

В результате отмечена тенденция к его увеличению у больных каменной стадией ЖКБ по сравнению с контрольной группой ( $2,52 \pm 0,23$  против  $2,05 \pm 0,07$ ,  $p>0,05$ ).

Как было отмечено нами ранее, распределение пациентов по конституциональным типам было различным в зависимости от стадии ЖКБ – при предкаменной стадии преобладал нормостенический тип телосложения, при каменной стадии большинство больных были гиперстениками. Учитывая выше

изложенные данные, такие как наличие избыточного веса, тенденции к инсулинорезистентности, широкому распространению заболеваний сердечно-сосудистой системы, нарушениям углеводного обмена среди обследованных больных возможно предположить, что ЖКБ – еще один компонент метаболического синдрома, что согласуется с мнением других исследователей [45, 50, 96].

Возможно, повышение инсулина у больных ЖКБ обусловлено попыткой организма восстановить целостность слизистой оболочки пищеварительного тракта и, как следствие, улучшить гидролизно-резорбционный процесс в тонкой кишке. Также гиперинсулинемия должна способствовать улучшению двигательной функции кишечника, что немаловажно для больных ЖКБ, так как одним из этиологических факторов нарушения ЭГЦ ЖК является замедление кишечного пассажа.

На секрецию инсулина определенное воздействие оказывает гипофизарно-надпочечниковая система [20, 31, 72]. При корреляционном анализе нами выявлена умеренная отрицательная связь между концентрацией инсулина и кортизола в крови больных ЖКБ ( $r=-0,36$ ,  $p>0,05$ ).

При изучении содержания тиреоидных гормонов в крови у больных ЖКБ нами выявлена тенденция к их снижению по сравнению с группой контроля. Есть сведения, что при дисбиозе кишечника нарушается процесс перехода неактивных форм трийодтиронина сульфата и трийодтироуксусной кислоты в активный трийодтиронин из-за недостатка функциональной активности фермента сульфатазы, которая непосредственно зависит от нормального состояния микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Как было отмечено ранее, у обследованных нами больных ЖКБ в 100% случаев был выявлен дисбиоз кишечника и в 81,7% случаев – СИБР. Вероятно, этими нарушениями микрофлоры можно объяснить тенденцию к снижению тиреоидных гормонов у больных ЖКБ.

#### 4.2. Корреляционный анализ между уровнями гормонов крови и показателями функционального состояния кишечника

На основании проведенных нами исследований установлены корреляционные связи между базальным уровнем гормонов в периферической крови и некоторыми показателями функционального состояния кишечника у больных ЖКБ. Как показано в таблице 4.2, гормоны оказывают многообразное действие на процессы пищеварения и всасывания.

Таблица 4.2

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

Показатели	Гастрин	Инсулин	Кортизол	ТТГ	T <sub>4</sub>
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.*

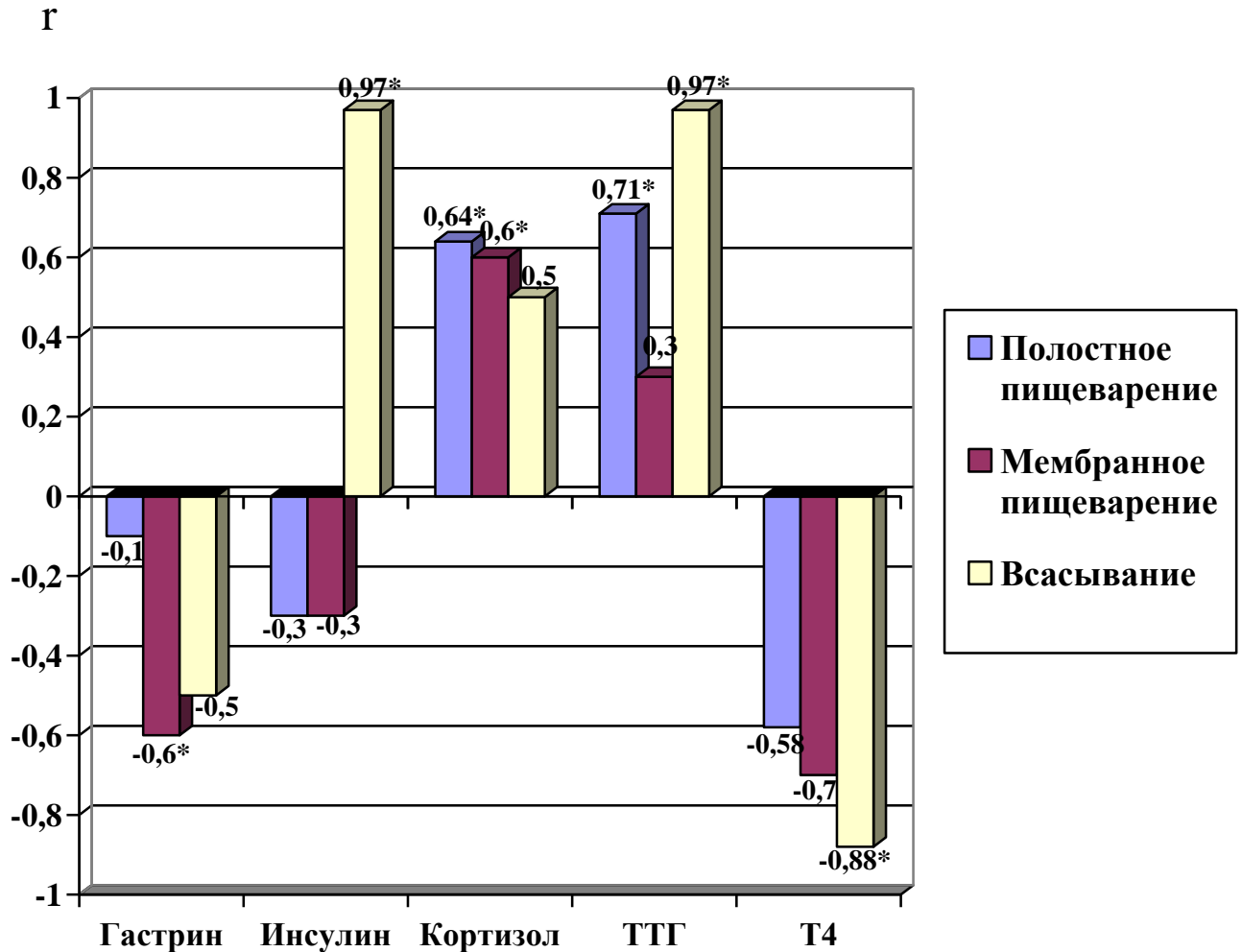
При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная положительная связь между кортизолом и приростом гликемии после нагрузки глюкозой у больных ЖКБ ( $r=0,5$ ,  $p>0,05$ ). То есть, чем выше кортизол, тем интенсивней происходит всасывание. Между кортизолом и приростом гликемии

после нагрузки сахарозой у больных ЖКБ также выявлена умеренная положительная связь ( $r=0,6$ ,  $p<0,05$ ). То есть, чем выше кортизол, тем интенсивней происходит мембранное пищеварение. Между полостным пищеварением и кортизолом также выявлена средней силы положительная связь ( $r=0,64$ ,  $p<0,05$ ). Возможно, данные связи объясняются попыткой организма компенсировать нарушения мембранного и полостного пищеварения, которые имеют место у больных ЖКБ.

При исследовании корреляционных взаимоотношений между инсулином и всасыванием выявлена сильная положительная связь ( $r=0,97$ ,  $p<0,01$ ).

Как показано в таблице 4.2, ТТГ положительно влияет на все этапы гидролизно-резорбционного процесса в тонкой кишке. Между всасыванием и ТТГ выявлена сильная положительная связь ( $r=0,97$ ,  $p<0,01$ ), между мембранным и полостным пищеварением и ТТГ – средней силы положительная связь ( $r=0,3$ ,  $p>0,05$  и  $r=0,71$ ,  $p<0,05$  соответственно).  $T_4$ , в противовес, отрицательно влияет на все процессы пищеварения и всасывания (рисунок 4.1). Вероятно, это связано с сохраненными реципрокными взаимоотношениями ТТГ и  $T_4$ . Как было отмечено ранее, под действием ТТГ увеличивается число митозов в энтероцитах [97]. Следовательно, ТТГ оказывает положительное влияние и на процессы регенерации слизистой оболочки тонкой кишки, что также способствует улучшению гидролизно-резорбционного процесса.

Между всасыванием и гастрином выявлена средней силы отрицательная связь ( $r=-0,5$ ,  $p>0,05$ ). Гастрин оказывает трофическое действие на слизистую оболочку кишечника, стимулирует секрецию панкреатических и кишечных ферментов. Соответственно, на фоне гипогастринемии снижается пищеварение и всасывание в кишечнике. При корреляционном анализе у больных ЖКБ нами выявлены прямые связи между гастрином с одной стороны и глюкозой, общим ХС, калием, кальцием, железом с другой стороны (таблица 4.3). У обследованных нами больных, вероятно, имеет место недостаточное усвоение данных веществ на фоне гипогастринемии.



**Рис. 4.1. Корреляционный анализ между уровнем гормонов крови и этапами гидролизно-резорбционного процесса в тонкой кишке у больных ЖКБ.**

Выявлены положительные связи между гиперкортизолемией с одной стороны и содержанием глюкозы, ХС, ТГ, калия, натрия, железа в крови с другой стороны, отрицательные связи – между кортизолом и общим белком, между кортизолом и ионизированным кальцием в крови.

Как показано в таблице 4.3, имеются тесные взаимосвязи между гормонами и концентрацией железа в крови. Между Т<sub>4</sub> и сывороточным железом выявлена сильная положительная связь ( $r=0,8$ ,  $p<0,05$ ), между кортизолом и сывороточным железом – также сильная положительная связь ( $r=0,95$ ,  $p<0,05$ ). Как было отмечено выше, кортизол усиливает всасывание за счет улучшения морфологической структуры слизистой оболочки тонкой кишки путем

реализации противовоспалительного действия. Кроме того, данный гормон стимулирует кислотность желудочного сока, что является необходимым условием для всасывания железа. Вероятно, гиперкортизолемиа у больных ЖКБ способствует и усилению всасывания железа.

Таблица 4.3

**Корреляционный анализ между базальным уровнем гормонов в периферической крови и метаболическими показателями у больных ЖКБ**

Показатели	Гастрин	Инсулин	Кортизол	ТТГ	Т <sub>4</sub>
Общий белок	0,21	0,55*	-0,35	-0,1	0,1
Общий ХС	0,22	-0,46	0,44*	0,05	0,23
ТГ	0,56*	0,02	0,4*	-0,48	0,48
Глюкоза	0,47*	-0,1	0,5*	0,1	-0,35
Калий	0,57*	0,4	0,2	0,04	-0,1
Натрий	0,6*	0,71*	0,32	0,24	-0,35
Кальций	0,1	0,14	-0,9*	0,3	-0,38*
Железо	1,0	-0,8	1,0	-0,8	0,8*

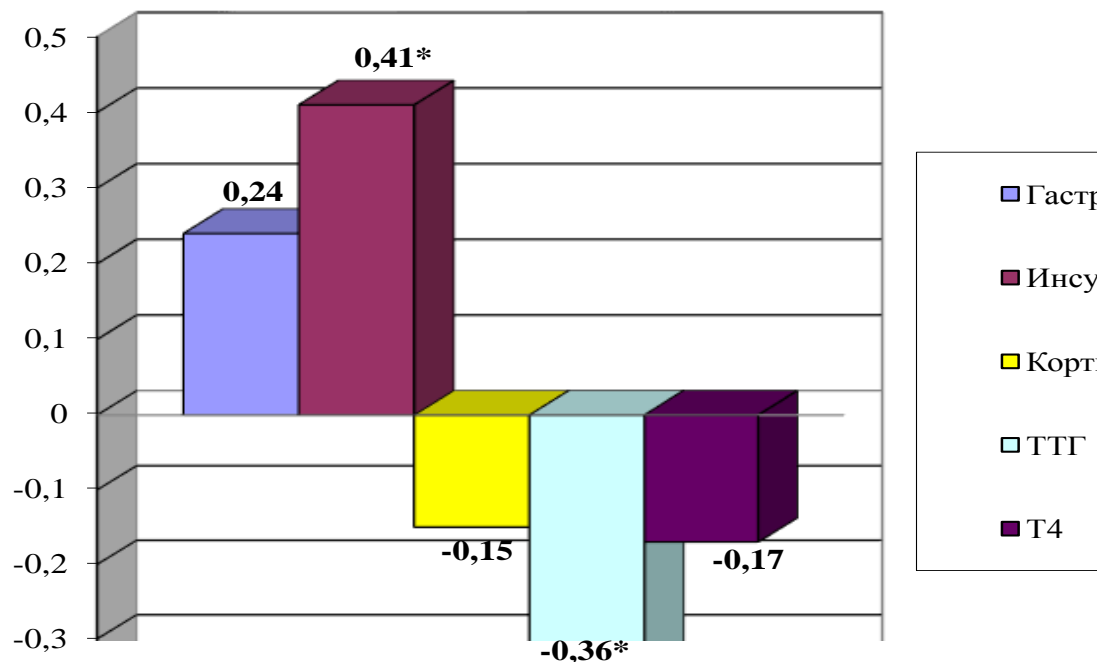
*Примечание: \* - достоверность показателя ( $p < 0,05$ ).*

Как показано на рисунке 4.2, средней силы положительная связь выявлена между инсулином и СИБР ( $r=0,41$ ,  $p < 0,05$ ). Как было отмечено ранее, инсулин способствует всасыванию, но угнетает полостное и мембранное пищеварение. Нарушение полостного и мембранного пищеварения приводит к наличию непереваренного пищевого субстрата в просвете кишечника, что является источником питательных веществ для бактерий. Некоторые бактерии способны адгезировать к кишечной стенке и могут проникать даже через неповрежденную слизистую оболочку в кровь и далее в желчь, что может привести к бактериохолии, что в дальнейшем усугубляет СИБР.

Средней силы отрицательная связь выявлена между ТТГ и СИБР ( $r=-0,36$ ,  $p < 0,05$ ). Доказано, что ТТГ положительно влияет на все этапы гидролизно-

резорбционного процесса и на регенерацию слизистой оболочки тонкой кишки. При изучении содержания тиреоидных гормонов в крови у больных ЖКБ нами выявлена тенденция к их снижению по сравнению с группой контроля. Возможно, на фоне недостатка тиреоидных гормонов и, как следствие, при нарушении полостного и мембранного пищеварения, а также всасывания у больных ЖКБ развивается СИБР.

r



**Рис. 4.2. Корреляционный анализ между базальным уровнем гормонов в периферической крови и СИБР у больных ЖКБ.**

Между СИБР и кортизолом наблюдается слабая отрицательная связь ( $r=-0,15$ ,  $p>0,05$ ), то есть, чем выше кортизол, тем менее интенсивен СИБР. Видимо, такая связь обусловлена реализацией противовоспалительного действия кортизола.

В качестве иллюстрации приводим выписки из историй болезней.



**Больная М., 32 лет (история болезни №20226).** Поступила в стационар с жалобами на постоянные интенсивные жгучие боли в околопупочной области, правом подреберье, подвздошных областях, вздутие и урчание в животе, чередование запоров и поносов, тошноту по утрам, горечь во рту. Также беспокоит общая слабость, ломкость ногтей и выпадение волос, похудела на 5 кг за последний год. Аппетит сохранен, вес 46 кг при росте 172 см.

Объективно: дыхательная и сердечно-сосудистая системы без особенностей. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, болезненный в околопупочной области. Желчнопузырные симптомы Ортнера, Лепене, Георгиевского-Мюсси положительные. Печень не увеличена.

Лабораторные данные:

Полный анализ крови: эритроциты –  $3,92 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин – 134 г/л, лейкоциты –  $9,6 \cdot 10^9/л$ , тромбоциты –  $166 \cdot 10^9/л$ , СОЭ – 4 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 4,34 ммоль/л, общий холестерин – 4,42 ммоль/л, триглицериды – 0,7 ммоль/л, АсТ – 17 ед/л, АлТ – 20 ед/л, ЩФ – 81 ммоль/л, ГГТП – 11 ед/л, общий билирубин – 14,35 ммоль/л, панкреатическая амилаза – 39 ед/л, общий белок – 87 г/л, калий – 3,9 ммоль/л, натрий – 139 ммоль/л.

Копрограмма: кал мягкий, оформленный, коричневый; мышечные волокна без исчерченности 1-2 в поле зрения, растительная клетчатка 1-2 в поле зрения, жирные кислоты в небольшом количестве, реакция на скрытую кровь отрицательная.

Анализ кала на кальпротектин отрицательный.

Посев кала на дисбиоз: снижение бифидобактерий  $<10^8$  КОЕ, снижение лактобактерий  $<10^6$  КОЕ, снижение E.coli  $<10^6$  КОЕ, снижение энтерококков  $<10^4$  КОЕ.

Сахарная кривая с сахарозой: глюкоза натощак – 4,2 ммоль/л, через 30 минут – 6,7 ммоль/л, через 60 минут – 5,0 ммоль/л, через 120 минут – 3,4 ммоль/л.

Сахарная кривая с крахмалом: глюкоза натощак – 4,5 ммоль/л, через 30 минут – 4,7 ммоль/л, через 60 минут – 4,4 ммоль/л, через 120 минут – 4,2 ммоль/л.

Кровь на гормоны: инсулин – 22,4 мкМЕ/л, гастрин – 41,2 нг/мл, кортизол – 359 нмоль/л, Т<sub>4</sub> – 17,6 пмоль/л, ТТГ – 1,74 мкМЕ/л.

Инструментальные данные:

Водородный дыхательный тест с лактулозой: натощак – 1 ppm, через 20 минут – 4 ppm, через 40 минут – 4 ppm, через 60 минут – 22 ppm, через 80 минут – 96 ppm, через 100 минут – 106 ppm. Заключение: СИБР на фоне нарушенной функции илеоцекального запирающего аппарата.

УЗИ брюшной полости: желчный пузырь с перетяжкой в теле, содержимое неоднородное за счет желчи со взвесью до 4/5 объема, другие органы – без особенностей.

ФГС: дистальный эзофагит, эритематозная гастропатия, отечная дуоденопатия, дуоденогастральный рефлюкс.

Колоноскопия: долихосигма, катаральный проктосигмоидит, внутренний геморрой.

Клинический диагноз: Синдром раздраженной толстой кишки, смешанный вариант, обострение. ЖКБ, I стадия, обострение. Дуоденогастральный рефлюкс. Хронический гастрит, обострение. Дистальный эзофагит. Катаральный проктосигмоидит, обострение. Долихосигма. Внутренний геморрой. СИБР. Дисбиоз кишечника.

**Больная Б., 60 лет (амбулаторная карта №1517).** Обратилась с жалобами на периодические ноющие боли в эпигастрии и околопупочной области с иррадиацией в поясницу, вздутие и урчание в животе, горечь во рту, склонность к запорам. Также беспокоят парестезии, частые стоматиты. Appetit сохранен, вес 60 кг при росте 152 см.

Объективно: дыхательная и сердечно-сосудистая системы без особенностей. Язык влажный, обложен желтоватым налетом. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии, подреберьях, околопупочной области. Пузырные симптомы отрицательные. Печень не увеличена.

Лабораторные данные:

Полный анализ крови: эритроциты –  $4,06 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин – 125 г/л, лейкоциты –  $5,6 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоциты –  $163 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 34 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 4,96 ммоль/л, общий холестерин – 7,2 ммоль/л, триглицериды – 1,88 ммоль/л, АсТ – 122 ед/л, АлТ – 149 ед/л, ЩФ – 127 ммоль/л, ГГТП – 150 ед/л, общий билирубин – 12,8 ммоль/л, панкреатическая амилаза – 107 ед/л, общий белок – 74 г/л, альбумины – 60,66%, калий – 3,6 ммоль/л, натрий – 136 ммоль/л, кальций ионизированный – 1,04 ммоль/л.

Сахарная кривая с крахмалом: глюкоза натощак – 4,53 ммоль/л, через 30 минут – 4,6 ммоль/л, через 60 минут – 4,4 ммоль/л, через 120 минут – 3,13 ммоль/л.

Кровь на гормоны: инсулин – 2 мкМЕ/л, гастрин – 10 нг/мл, кортизол – 701 нмоль/л, ТТГ – 1,01 мкМЕ/л,  $T_4$  – 18,4 пмоль/л.

Инструментальные данные:

УЗИ брюшной полости: признаки хронического холецистита, эховзвесь в желчном пузыре, киста левой доли печени, диффузные изменения поджелудочной железы.

ФГС: поверхностный гастрит.

Клинический диагноз: ЖКБ, I стадия, среднетяжелое течение, обострение. Киста левой доли печени. Хронический гастрит, обострение.

Таким образом, у обследованных нами больных ЖКБ выявлены существенные изменения в секреции гормонов: отмечено достоверное увеличение кортизола и инсулина, достоверное снижение гастрина, тенденция к уменьшению тиреоидных гормонов по сравнению с контрольной группой. Выявленные изменения приводят к снижению сократительной функции желчного пузыря, что способствует прогрессированию ЖКБ, и к морфофункциональной перестройке слизистой оболочки тонкой кишки, что проявляется различными вариантами нарушений гидролизно-резорбционного процесса. Снижается выработка собственных ферментов кишечника, что, в свою очередь, способствует нарушению

усвоения тех или иных веществ, которые участвуют в обменных процессах организма. На фоне гормональной перестройки развивается СИБР, который усугубляет выявленные нарушения пищеварения и всасывания, отягощая течение ЖКБ.

## **ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭНЗИСТАЛА И ИНОЗИНА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЭНТЕРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПРЕДКАМЕННОЙ СТАДИЕЙ ЖКБ**

### **5.1. Обоснование сочетанного применения энзистала и инозина**

Известно, что большинство больных ЖКБ имеют признаки нарушений структурно-функционального состояния органов желудочно-кишечного тракта [193], включая тонкую и толстую кишку. Современные авторы даже рассматривают ЖКБ как возможное проявление системной патологии органов пищеварения [23]. Кишечник является важным звеном в ЭГЦ ЖК: здесь происходит бактериальная деконъюгация большинства ЖК, после чего они всасываются в кровь и через систему воротной вены возвращаются в печень. В печени вновь происходит конъюгация ЖК с аминокислотами, а затем выделение их в кишечник в составе желчи [22, 79, 177]. Уменьшение ЖК в желчи способствует нарушению ее коллоидных свойств, на фоне чего происходит образование желчных камней [253, 275].

Современные принципы лечения ЖКБ не учитывают патологические изменения, развивающиеся в других органах пищеварительной системы, в том числе, в кишечнике. Практически не ведутся поиски путей восстановления функционального состояния кишечника при ЖКБ, хотя они могли бы стать важным направлением в профилактике желчного камнеобразования. Дополняя стандартную терапию ЖКБ энзисталом и инозином, мы стремились улучшить процесс ЭГЦ ЖК путем коррекции функционального состояния кишечника.

В составе комплексной терапии энтеральных нарушений больные предкаменной стадией ЖКБ получали ферментный препарат энзистал и анаболический препарат инозин. Энзистал относится к препаратам, способствующим пищеварению, содержит панкреатин, гемицеллюлазу и экстракт

бычьей желчи. Бычья желчь по составу несколько отличается от человеческой, она содержит в большем количестве вторичные и третичные ЖК, в особенности, стерохолевую и дегидрохолевую кислоты. Эти ЖК являются нетоксичными в связи с тем, при приеме внутрь почти не всасываются и уменьшают всасывание связанного с ними ХС. Препараты, содержащие бычью желчь, также активизируют синтез ЖК из ХС, то есть стимулируют выведение избыточного ХС и восполняют недостаток ЖК, имеющий место при ЖКБ [42]. Также в эксперименте было установлено, что в среде, содержащей бычью желчь, растут бифидо- и лактобактерии [165].

Инозин является предшественником АТФ, участвует в обмене глюкозы, активизирует обменные процессы в условиях гипоксии, стимулирует активность ферментов цикла Кребса и синтез нуклеотидов. Инозин интенсифицирует метаболизм пировиноградной кислоты, нормализует процесс тканевого дыхания, способствует повышению активности ксантиндегидрогеназы [124]. Учитывая, что в слизистой оболочке тонкой кишки имеется высокий уровень синтеза белка и расхода энергии энтероцитов [21], а гидролизно-резорбционный процесс требует достаточного количества свободной энергии, применение инозина у больных ЖКБ для коррекции энтеропатии является обоснованным. Также установлено, что работа натриевого насоса в пищеварительно-транспортном конвейере зависит от количества АТФ [184]. Положительное терапевтическое действие инозина показано при хроническом атрофическом гастрите и хроническом энтерите [37, 132].

Комплексная терапия таким образом подобранными препаратами, как можно ожидать уже заранее, позволит дополнить энтеральный пищеварительный эффект энзистала восстановлением резорбции в тонкой кишке инозином.

В ходе выполнения работы все больные предкаменной стадией ЖКБ были разделены на 2 группы. В группу наблюдения вошли 42 больных, получавших помимо традиционной терапии энзистал по 1 таблетке 3 раза в день в сочетании с инозином по 400 мг 3 раза в день в течение 14 дней. Группу сравнения составили

48 больных, получавших лечение в отношении предкаменной стадии ЖКБ в соответствии с медико-экономическим стандартом.

## **5.2. Терапевтическая эффективность по данным общеклинических наблюдений**

Как было отмечено в предыдущих главах, ведущие клинические симптомы у больных ЖКБ до лечения включали болевой синдром, чаще в эпигастральной области и правом подреберье, вздутие и урчание в животе, тошноту, отрыжку, горечь во рту, изжогу. Включение в состав традиционной терапии ЖКБ энзистала и инозина превосходило в устранении болей в животе, метеоризма, горечи во рту, тошноты, расстройств стула в сравнении со стандартным лечением (таблица 5.1).

В таблице 5.2 приведены общие неспецифические симптомы, отражающие трофические расстройства вследствие нарушения кишечного пищеварения и всасывания у больных ЖКБ, при этом более отчетливая их положительная динамика выявлена в группе наблюдения.

На рисунке 5.1 представлена динамика объективных симптомов заболевания у больных ЖКБ. До лечения был выявлен желтый налет на языке у 38 (90,5%) больных группы наблюдения и у 44 (91,7%) больных группы сравнения, болезненность при пальпации живота в околопупочной области – у 18 (42,9%) и у 19 (39,6%), в точке Поргеса – у 22 (52,4%) и у 25 (52,1%), по ходу толстой кишки – у 9 (21,4%) и у 11 (22,9%), вздутие и урчание в животе – у 19 (45,2%) и у 23 (47,9%) больных соответственно.

В результате терапии отмечался положительный эффект в отношении объективных симптомов заболевания, более заметный в группе наблюдения. Так, после применения в составе комплексной терапии энзистала в сочетании с инозином, налет на языке постепенно уменьшился и исчез у 30 (78,9%) больных, болезненность живота при пальпации в околопупочной области – у 12 (66,7%), в точке Поргеса – у 12 (54,5%), по ходу толстой кишки – у 9 (77,8%), вздутие и

урчание в животе – у 15 (78,9%) больных. В группе сравнения обложенность языка уменьшилась у 22 (50,0%) больных, болезненность живота при пальпации в околопупочной области – у 6 (31,6%), в точке Поргеса – у 9 (36,0%), по ходу толстой кишки – у 4 (36,4%), вздутие и урчание в животе – у 10 (43,5%) больных соответственно.

Таблица 5.1

## Динамика клинических симптомов у больных ЖКБ в процессе лечения

Симптомы		Группа наблюдения (n=42)				Группа сравнения (n=48)			
		До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
		Абс. Число	%	Абс. Число	%	Абс. Число	%	Абс. Число	%
Боли в животе	В эпигастрии	15	35,7	-	-	19	39,6	4	8,3
	В правом подреберье	15	35,7	-	-	17	35,4	-	-
	В левом подреберье	9	21,4	-	-	15	31,3	-	-
	В околопупоч ной области	8	19,0	-	-	13	27,1	8	16,7
	По ходу толстой кишки	9	21,4	1	2,4	12	25,0	2	4,2
	По всему животу	3	7,1	1	2,4	4	8,3	2	4,2
Вздутие и урчание в животе		27	64,3	3	7,1	35	72,9	12	25,0
Тошнота		18	42,9	1	2,4	19	39,6	3	6,3
Рвота		6	14,3	-	-	8	16,7	-	-
Горечь во рту		14	33,3	3	7,1	17	35,4	10	20,8
Отрыжка		16	38,1	2	4,8	19	39,6	6	12,5
Изжога		12	28,6	1	2,4	13	27,1	2	4,2
Запоры		7	16,7	-	-	10	20,8	2	4,2
Поносы		8	19,0	1	2,4	8	16,7	3	6,3
Чередование запоров и поносов		1	2,4	-	-	2	4,2	-	-



Таблица 5.2

## Общие неспецифические симптомы у больных ЖКБ в процессе лечения

Симптомы	Группа наблюдения (n=42)				Группа сравнения (n=48)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс. Число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Общая слабость	19	45,2	2	4,8	23	47,9	8	16,7
Снижение аппетита	8	19,0	-	-	10	20,8	2	4,2
Похудание	13	31,0	-	-	13	27,1	2	4,2
Сухость кожи	14	33,3	3	7,1	15	31,3	10	20,8
Ломкость ногтей	9	21,4	3	7,1	10	20,8	10	20,8
Выпадение волос	12	28,6	2	4,8	13	27,1	12	25,0
Стоматиты, глосситы	8	19,0	2	4,8	8	16,7	2	4,2
Судороги в мышцах	5	11,9	2	4,8	6	12,5	2	4,2
Парестезии	8	19,0	2	4,8	12	25,0	2	4,2

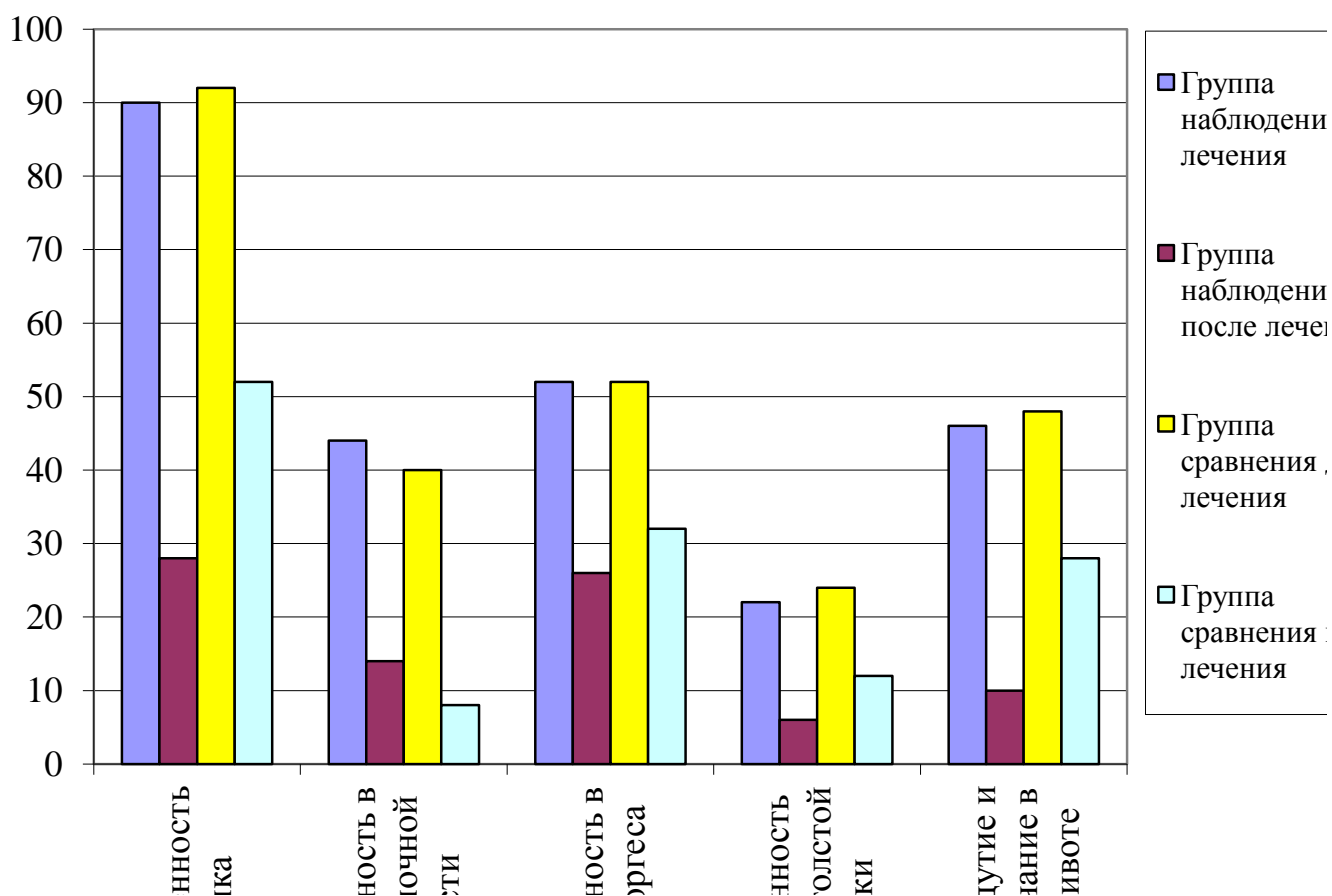


Рис. 5.1. Динамика объективных симптомов у больных ЖКБ в процессе лечения.

Таким образом, по данным общеклинических наблюдений выявлена положительная динамика субъективных и объективных симптомов в обеих группах больных, наиболее выраженная в группе наблюдения, получавшей в составе традиционной терапии энзистал в сочетании с инозином.

### **5.3. Влияние терапии на функциональное состояние кишечника**

В ходе лечения больных предкаменной стадией ЖКБ отмечен положительный эффект и в отношении функционального состояния кишечника (таблица 5.3).

Прирост гликемии после перорального приема растворимого крахмала через 30 минут от начала исследования в группе наблюдения до лечения составил –  $0,15 \pm 0,05$  ммоль/л, после комплексного лечения –  $0,83 \pm 0,16$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); до лечения в группе сравнения –  $0,14 \pm 0,06$  ммоль/л, после лечения –  $0,1 \pm 0,05$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ).

Динамика гликемических кривых у больных ЖКБ после приема растворимого крахмала в процессе лечения отражена на рисунке 5.2. Как видно по рисунку 5.2, сахарная кривая после лечения у больных группы сравнения была более плоской. Улучшение полостного пищеварения у больных группы наблюдения можно объяснить включением в состав терапии комбинированного ферментного препарата энзистала, содержащего ЖК, панкреатин и гемицеллюлазу.

ЖК улучшают переваривание и всасывание жиров, а также жирорастворимых витаминов, уменьшают стеаторею. Как было отмечено ранее, при включении в терапию энзистала у больных ЖКБ уменьшились такие симптомы как сухость кожи, похудание, ломкость ногтей, выпадение волос, которые могут быть связаны с недостаточным усвоением жиров и жирорастворимых витаминов.

Таблица 5.3

**Характеристика полостного и пристеночного пищеварения, всасывания в тонкой кишке у больных ЖКБ в процессе лечения (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	Натошак	5,24±0,18#	4,34±0,19* **	5,06±0,07#	4,88±0,12	4,23±0,37
	Через 30 минут после нагрузки	8,32±0,38#	6,64±0,36* **	8,45±0,23#	7,95±0,3	6,96±0,4
	Через 1 час после нагрузки	7,87±0,57	5,98±0,32* **	7,98±0,3	7,6±0,12	7,12±0,42
	Через 2 часа после нагрузки	4,98±0,44	4,46±0,1	4,64±0,52	4,81±0,13	4,41±0,39
Проба с сахарозой	Натошак	4,72±0,34	4,02±0,17	4,58±0,4	4,33±0,25	4,32±0,27
	Через 30 минут после нагрузки	6,27±0,1#	6,57±0,04* **	6,13±0,23#	6,17±0,12	6,93±0,18
	Через 1 час после нагрузки	6,22±0,24#	5,4±0,17* **	6,12±0,3#	5,93±0,16	7,16±0,27
	Через 2 часа после нагрузки	4,43±0,38	3,92±0,18	4,23±0,17#	4,13±0,37	5,36±0,42
Проба с крахмалом	Натошак	4,86±0,2	3,65±0,2* **	4,9±0,12	4,31±0,28	4,16±0,35
	Через 30 минут после нагрузки	4,73±0,05#	4,48±0,06* **	4,77±0,07#	4,41±0,12*	6,68±0,29
	Через 1 час после нагрузки	4,49±0,24#	4,24±0,17	4,21±0,33#	4,17±0,21	5,8±0,54
	Через 2 часа после нагрузки	4,26±0,12	3,87±0,18	4,13±0,12	4,09±0,32	4,72±0,37

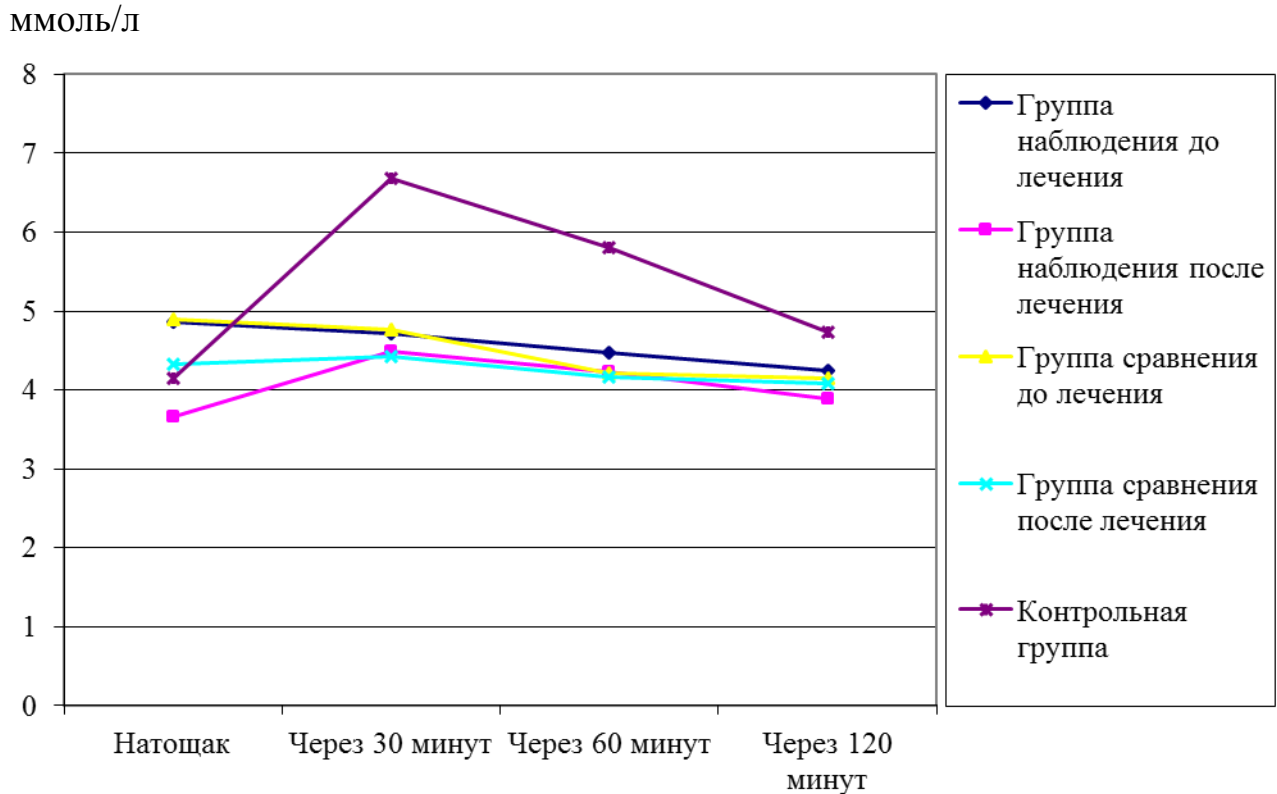
Примечание: \* - достоверные изменения по отношению к уровню до лечения ( $p < 0,05$ );

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

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

n - число наблюдений.

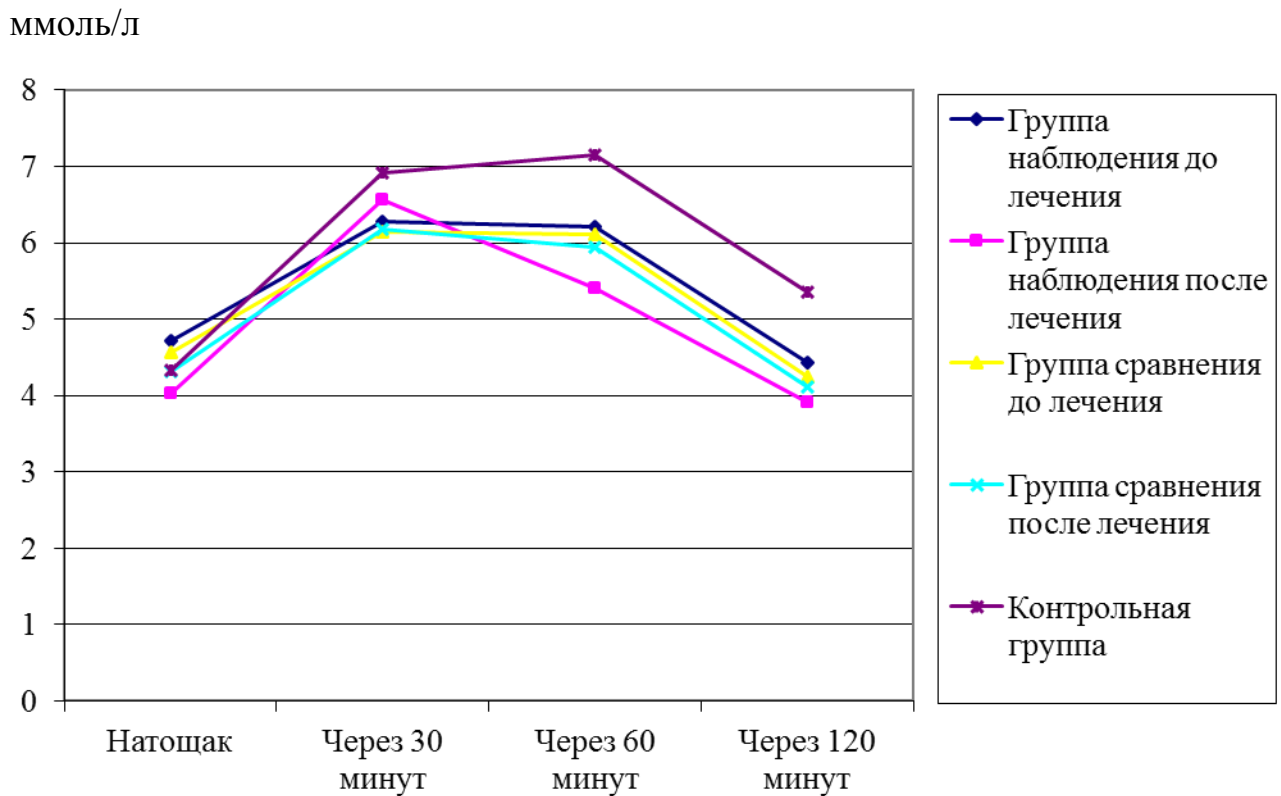
Гемицеллюлаза улучшает переваривание растительной клетчатки, способствует равномерному распределению ЖК, увеличивает скорость всасывания в тонкой кишке и положительно влияет на среду обитания бактерий в кишечнике [1]. Панкреатин восполняет недостаток панкреатических ферментов, необходимых для полостного пищеварения в тонкой кишке.



**Рис. 5.2. Динамика гликемических кривых после нагрузки растворимым крахмалом у больных ЖКБ в процессе лечения.**

Прирост гликемии после перорального приема сахарозы через 30 минут от начала исследования в группе наблюдения после лечения достоверно 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 лишь тенденцию к увеличению ( $1,86 \pm 0,17$  и  $1,57 \pm 0,2$  ммоль/л соответственно,  $p > 0,05$ ). Динамика гликемических кривых у больных ЖКБ после приема сахарозы в процессе лечения отражена на рисунке 5.3.

Нарушения мембранного пищеварения имеют структурную основу, характеризующуюся дистрофическими и дегенеративными изменениями слизистой оболочки тонкой кишки, включая элементы щеточной каемки [62]. Инозин является антидистрофическим препаратом, улучшающим обменные процессы в слизистой оболочке тонкой кишки и обеспечивающим ее необходимой для пищеварения энергией, тем самым стимулируя абсорбционные свойства кишечного эпителия и активируя мембранное пищеварение. Инозин, как показано ниже, улучшает морфологическую структуру слизистой оболочки тонкой кишки, и, следовательно, щеточной каймы энтероцитов.

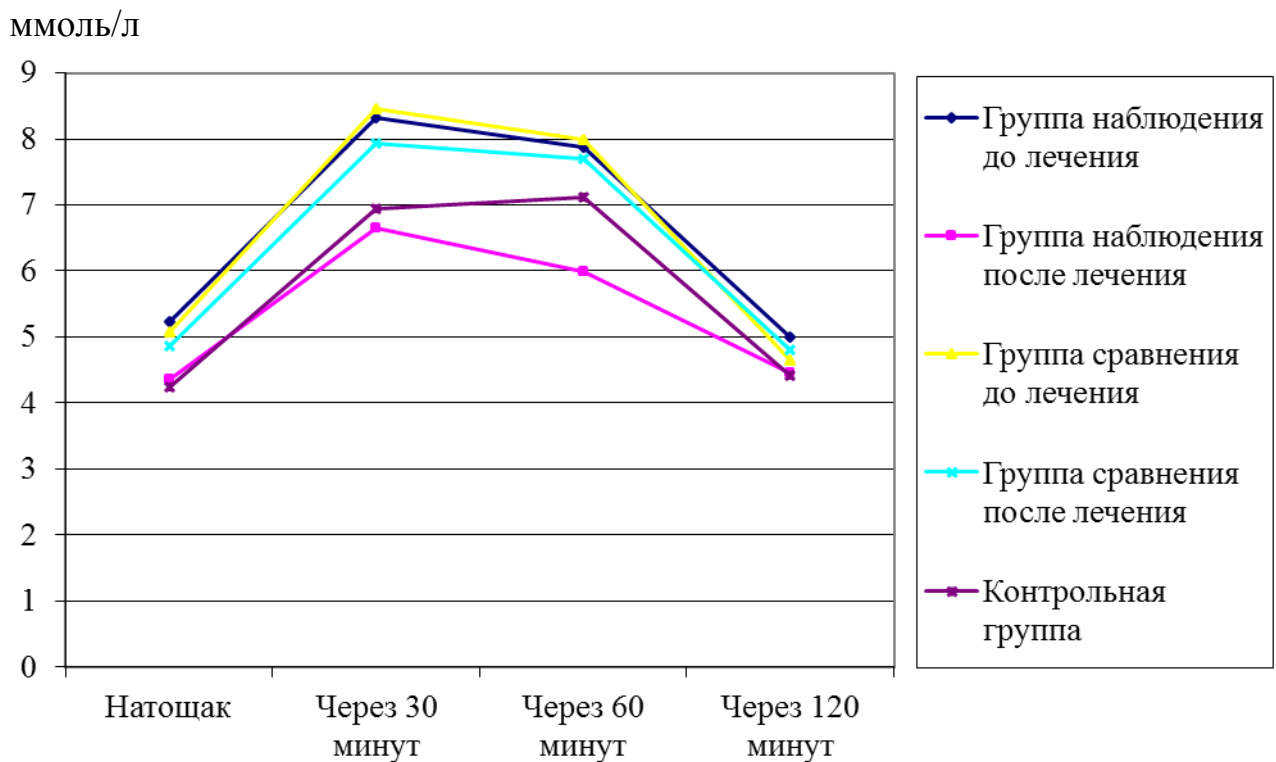


**Рис. 5.3. Динамика гликемических кривых после нагрузки сахарозой у больных ЖКБ в процессе лечения.**

Пристеночный слизистый слой, как известно, оказывает существенное влияние на скорость всасывания [154]. Следовательно, включение в состав комплексной терапии энтеропатии инозина у больных ЖКБ способствует и улучшению всасывания в тонкой кишке. Добавление энзистала, вероятно,

компенсирует недостающие пищеварительные возможности поджелудочной железы за счет наличия в его составе панкреатина.

Прирост гликемии через 30 минут от начала исследования 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 и составил  $3,39 \pm 0,2$  и  $3,07 \pm 0,17$  ммоль/л соответственно ( $p > 0,05$ ). Динамика гликемических кривых у больных ЖКБ после приема глюкозы в процессе лечения отражена на рисунке 5.4.



**Рис. 5.4.** Динамика гликемических кривых после нагрузки глюкозой у больных ЖКБ в процессе лечения.

Нарушение всасывания – ведущий клинический симптом заболеваний тонкой кишки [148]. До лечения у обследованных нами больных ЖКБ всасывание, в целом, было достоверно усилено по сравнению с контрольной группой. Возможно, усиление всасывания было компенсаторным на фоне угнетения полостного и мембранного пищеварения. При этом интересно, что у 48,3% пациентов было отмечено увеличение резорбции в тонкой кишке, у 41,4% – снижение резорбции в

тонкой кишке и у 10,3% – всасывание не нарушено. Включение в состав комплексной терапии энзистала, вероятно, может оказывать разнообразное воздействие на процесс всасывания. С одной стороны, происходит улучшение абсорбции за счет предшествующего усиления пристеночного и мембранного пищеварения. С другой стороны, по-видимому, происходит улучшение функциональной активности поджелудочной железы, в частности, активности ее инсулярного аппарата и, как следствие, уменьшение прироста гликемии после нагрузки глюкозой.

При копрологическом исследовании до лечения была отмечена стеаторея у 32 (76,2%) пациентов группы наблюдения и у 38 (79,2%) пациентов группы сравнения, креаторея – у 24 (57,1%) и у 26 (54,2%), амилорея – у 6 (14,3%) и у 7 (14,6%) больных соответственно. На фоне проводимой терапии выявлено уменьшение стеатореи у 25 (78,1%) пациентов группы наблюдения и у 20 (52,6%) пациентов группы сравнения, креатореи – у 16 (66,7%) и у 12 (46,2%), амилореи – у 3 (50%) и у 2 (28,6%) больных соответственно. Данная положительная динамика, вероятно, связана с улучшением функционального состояния поджелудочной железы и желчевыводящих путей за счет экзогенного приема панкреатина и ЖК, и, следовательно, усиления полостного пищеварения в тонкой кишке на фоне проводимой терапии.

Таким образом, по результатам исследования гидролизно-резорбционного процесса в тонкой кишке, выявлена положительная динамика всех этапов пищеварения и всасывания, наиболее выраженная в группе наблюдения, получавшей в составе комплексной терапии энзистал и инозин.

#### **5.4. Влияние терапии на кишечную микробиоту и морфологию тонкой кишки**

Известно, что микрофлора оказывает огромное влияние на функциональное состояние кишечника. Увеличение численности микроорганизмов и появление новых их видов приводит к прямому действию эндотоксинов на микроворсинки

слизистой оболочки тонкой кишки, что способствует нарушению полостного и мембранного пищеварения, а также всасывания в тонкой кишке [18, 226]. Хроническая эндотоксемия на фоне нарушения кишечной микрофлоры связана с усилением продукции провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6,  $\alpha$ -ФНО, способствующих системному воспалению [59]. Кишечная микрофлора синтезирует структурные материалы для энтероцитов. Лакто- и бифидобактерии участвуют в синтезе жирных кислот, а уреазопродуцирующие бактерии – в расщеплении мочевины до аммиака, таким образом способствуя нормализации трофики, роста, дифференцировке энтероцитов и барьерной функции слизистой оболочки тонкой кишки [165].

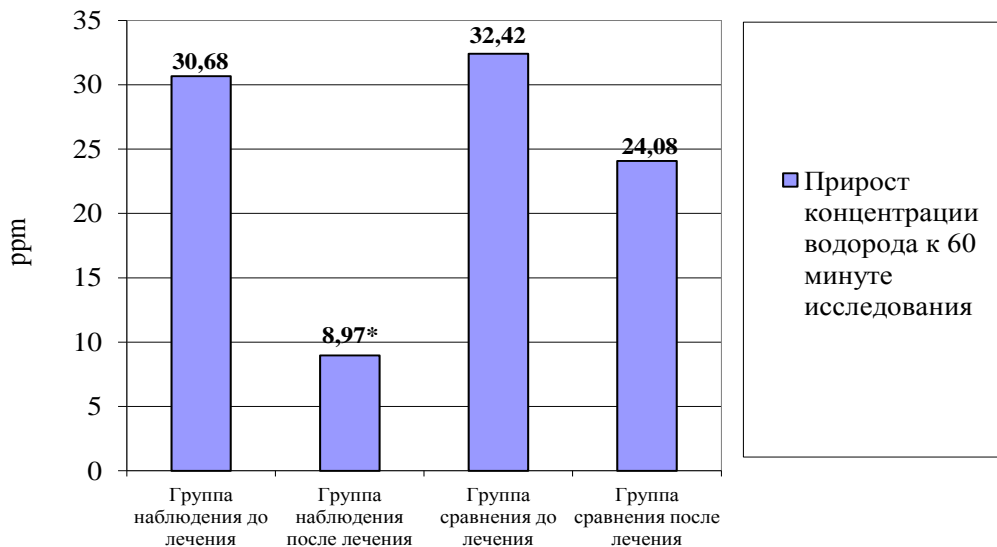
При изучении результатов водородных дыхательных тестов с лактулозой, как было отмечено в предшествующих главах, до лечения у 64,7% больных I стадией ЖКБ был установлен СИБР. Прирост содержания водорода в выдыхаемом воздухе у пациентов группы наблюдения до лечения в течение 1-го часа исследования составил  $30,68 \pm 9,89$  ppm в сравнении с начальным уровнем  $5,34 \pm 2,16$  ppm ( $p < 0,05$ ), у пациентов группы сравнения –  $32,42 \pm 7,64$  ppm по сравнению с исходным значением  $7,38 \pm 2,89$  ppm ( $p < 0,05$ ).

У 70% обследованных нами больных СИБР развивался на фоне недостаточности илеоцекального запирающего аппарата, что указывает на преимущественное поражение дистального отдела тонкой кишки бактериями, ретроградно распространяющимися из толстой кишки. В нормальных условиях в дистальном отделе подвздошной кишки и проксимальном отделе толстой кишки происходит бактериальная деконъюгация ЖК с помощью ферментов лактобактерий и бактероидов [165]. Логично предположить, что в условиях СИБР и дисбиоза кишечника происходит преждевременная деконъюгация ЖК, что приводит к смещению их всасывания в более проксимальные отделы тонкой кишки. Вследствие этого наблюдается недостаток ЖК, участвующих в пищеварении, так как они не успевают выполнить свою физиологическую роль из-за преждевременного всасывания. Недостаток ЖК приводит к снижению усвоения



жиров и жирорастворимых витаминов и, как следствие, к стеаторее. Также деконъюгированные ЖК способствуют повреждению эпителия слизистой оболочки тонкой кишки, вследствие чего уменьшается синтез и сорбция ферментов на ее поверхности [119, 219, 261].

На рисунке 5.5 представлена динамика прироста концентрации водорода в выдыхаемом воздухе у больных ЖКБ в процессе лечения. На фоне проводимой терапии у больных группы наблюдения достоверно снизился прирост концентрации водорода до  $8,79 \pm 0,72$  ppm к 60-й минуте исследования ( $p < 0,05$ ), у больных группы сравнения – лишь до  $24,08 \pm 1,14$  ppm ( $p > 0,05$ ).

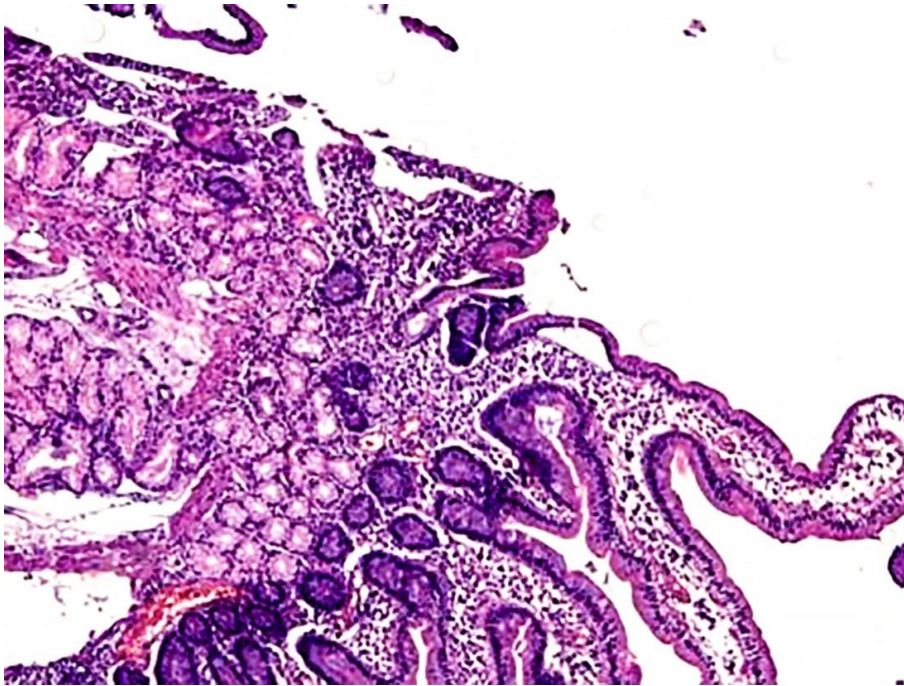


**Рис. 5.5. Динамика СИБР у больных ЖКБ в процессе лечения.**

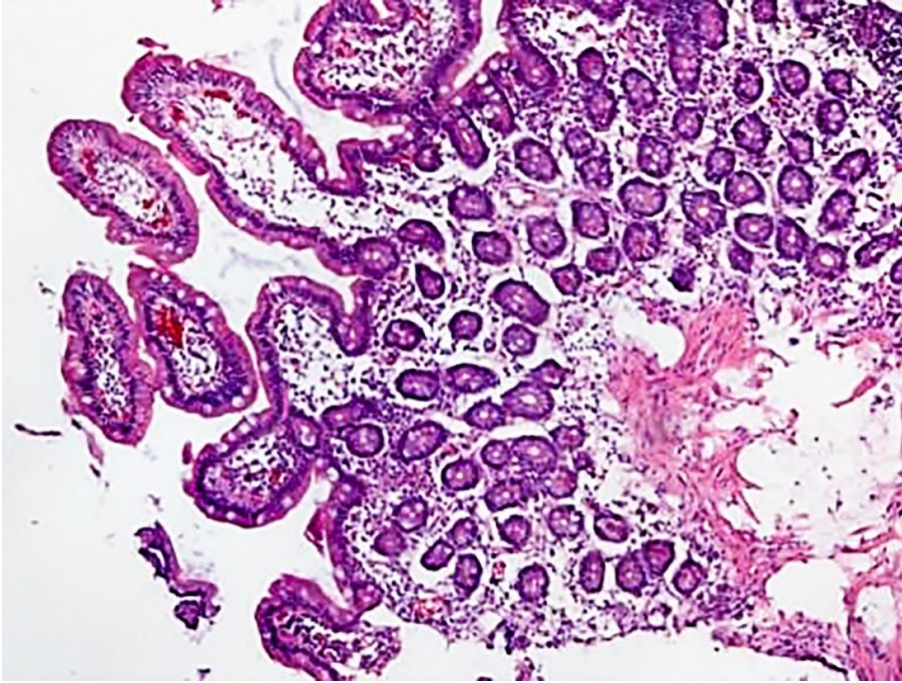
Вероятно, что поступающие экзогенно ЖК могут включаться в процесс ЭГЦ. Гемицеллюлаза, входящая в состав энзистала, способствует равномерному распределению ЖК по кишечнику, что может препятствовать их преждевременному всасыванию даже в условиях СИБР. Известно, что замедление кишечного пассажа даже без изменений качественного и количественного состава микрофлоры способствует СИБР, а ЖК стимулируют пропульсивную активность

кишечника [90]. Восполнение недостатка ЖК и панкреатических ферментов улучшает полостное пищеварение в тонкой кишке, вследствие чего в кишечнике находится меньшее количество непереваренного пищевого субстрата, который служит питательной средой для размножения бактерий. Сами по себе ЖК в составе бычьей желчи являются полезной средой для бифидо- и лактобактерий [165]. Таким образом, применение энзистала у больных ЖКБ является патогенетически оправданным.

Включение инозина в состав комплексной терапии энтеральных нарушений у больных ЖКБ способствовало улучшению морфологической структуры тонкой кишки. На фотографиях 5.1 и 5.2 представлена положительная динамика гистологической картины слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в процессе лечения, что проявлялось уменьшением воспалительных изменений и восстановлением целостности эпителия.



**Фотография 5.1.** Интенсивная полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация, единичные поверхностные эрозии (у больной Н., 48 лет, до лечения, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 10$ ).



**Фотография 5.2.** Уменьшение воспалительной инфильтрации, пролиферация покровно-ямочного эпителия (у больной Н., 48 лет, после лечения, окраска гематоксилином и эозином, x10).

Нормализация морфологической структуры тонкой кишки приводит к усилению мембранного пищеварения и улучшению активного переноса различных веществ за счет дополнительной энергии АТФ, что также сопровождается ослаблением СИБР. Можно полагать, что таким образом подавление СИБР способствует восстановлению ЭГЦ на уровне тонкой кишки.

### **5.5. Влияние терапии на функциональное состояние печени и желчевыводящих путей**

Помимо оценки функционального состояния кишечника, в ходе лечения энтеральных нарушений у больных ЖКБ мы отслеживали и динамику симптомов со стороны ГБС.

Известно, что БС оказывает существенное влияние на способность печени синтезировать компоненты желчи. При БС изменения функции печени проявляются уменьшением желчсекреторной и желчэксекреторной активности гепатоцитов, медленным пассажем желчи по внутрпеченочным и внепеченочным желчным протокам [134].

Клиническими симптомами со стороны ГБС до лечения были чаще периодические ноющие или схваткообразные боли в правом подреберье, появляющиеся обычно после употребления жирной и жареной пищи, с иррадиацией под правую лопатку – у 15 (35,7%) больных группы наблюдения и 17 (35,4%) больных группы сравнения, тяжесть и дискомфорт в правом подреберье – у 17 (40,5%) и 21 (43,8%), боли и дискомфорт в животе отсутствовали – у 10 (23,8%) и 9 (18,8%) больных соответственно. Также многие больные предъявляли жалобы на диспепсические явления: горечь во рту – в 14 (33,3%) случаев группы наблюдения и в 17 (35,1%) случаев группы сравнения, тошноту – в 18 (42,9%) и 19 (39,6%), рвоту – в 6 (14,3%) и 8 (16,7%), отрыжку – в 16 (38,1%) и 19 (39,6%) случаев соответственно.

При объективном исследовании выявлена обложенность языка желтым налетом у 38 (90,5%) больных группы наблюдения и 44 (91,7%) больных группы сравнения, наличие отпечатков зубов на языке – у 16 (38,1%) и 12 (25,0%), субиктеричность кожи и/или слизистых оболочек – у 10 (23,8%) и 8 (16,7%) больных соответственно. При исследовании живота отмечалась болезненность в правом подреберье в 34 (81,0%) случаев в группе наблюдения и в 38 (79,2%) случаев группы сравнения, положительные желчнопузырные симптомы Ортнера – в 23 (54,8%) и 29 (60,4%), Лепене – в 16 (38,1%) и 19 (39,6%), Мерфи – в 12 (28,6%) и 15 (31,3%), Георгиевского - Мюсси – в 2 (4,8%) и 2 (4,2%), Кера-Гаусмана – в 5 (11,9%) и 7 (14,6%) случаев соответственно.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости наиболее частым вариантом БС явилась густая неоднородная желчь у 66,7% больных группы наблюдения и 60,4% больных группы сравнения.

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.

При объективном исследовании в группе наблюдения обложенность языка уменьшилась у 34 (89,5%), отпечатки зубов на языке – у 12 (75,0%), субиктеричность кожи и слизистых оболочек – у 8 (80,0%) больных соответственно. При исследовании живота болезненность в правом подреберье снизилась в 30 (88,2%), исчезли желчнопузырные симптомы Ортнера – в 20 (87,0%), Лепене – в 15 (93,8%), Мерфи – в 10 (83,3%), Георгиевского-Мюсси – в 2 (100,0%), Керра-Гаусмана – в 5 (100,0%) случаев. В то время как в группе сравнения обложенность языка уменьшилась у 24 (54,5%), отпечатки зубов на языке – у 7 (58,3%), субиктеричность кожи и слизистых оболочек – у 7 (87,5%) больных. При исследовании живота болезненность в правом подреберье уменьшилась в 26 (68,4%), исчезли желчнопузырные симптомы Ортнера – в 20 (69,0%), Лепене – в 15 (78,9%), Мерфи – в 12 (80,0%), Георгиевского-Мюсси – в 1 (50,0%), Керра-Гаусмана – в 5 (71,4%) случаев.

Динамика результатов биохимического исследования крови, включающего активность трансаминаз, уровень общего билирубина, ЩФ, ГГТП представлена в таблице 5.4. На фоне проводимой терапии у пациентов группы наблюдения снизились показатели АлТ, ЩФ, ГГТП, общий билирубин по сравнению с уровнем до лечения, некоторые из них (АлТ, общий билирубин, ГГТП) практически достигли значений контрольной группы. У пациентов группы сравнения положительная динамика отмечена в отношении снижения ЩФ и ГГТП.

## Динамика биохимических показателей у больных ЖКБ в процессе лечения

Биохимические показатели	Группа наблюдения		Группа сравнения		Контрольная группа (n=25)
	До лечения (n=42)	После лечения (n=36)	До лечения (n=48)	После лечения (n=40)	
АлТ, ед/л	23,84±2,85	17,12±2,92	23,88±2,69	37±1,3	18,63±0,82
АсТ, ед/л	23,63±2,08	24,4±2,26	23,41±2,23	30±1,1*	23,5±2,31
Общий билирубин, мкмоль/л	12,4±1,92	11,85±0,58	12,3±0,36	15,15±0,78*	11,61±1,36
ЩФ, ммоль/л	145,63±11,6#	131±9,91	146±11,45#	137,4±8,33	73,64±6,53
ГГТП, ед/л	51,67±4,15#	30,09±2,44*	44,8±3,88#	35,18±3,02	18,5±0,76

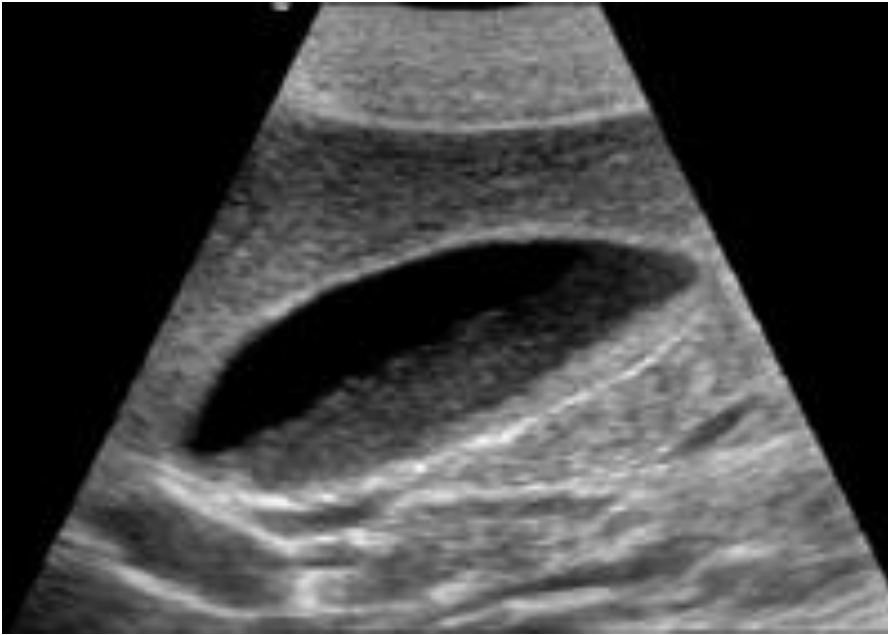
Примечание: \* - достоверные изменения по отношению к уровню до лечения ( $p < 0,05$ );

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

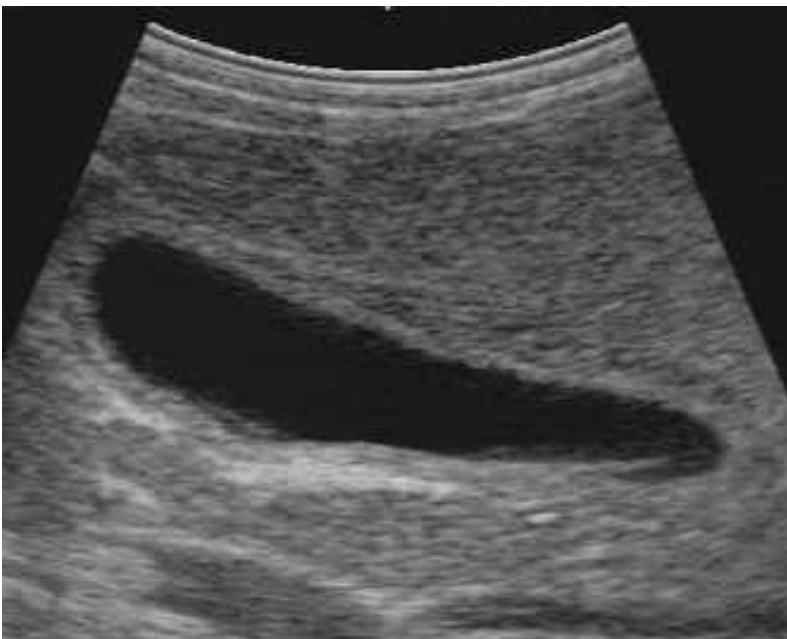
# - достоверные изменения по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ );

n – число наблюдений.

По данным УЗИ органов брюшной полости в процессе лечения наблюдалась положительная динамика со стороны желчного пузыря (фотографии 5.3-5.4). 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.



**Фотография 5.3.** БС в желчном пузыре (у больной С., 39 лет, до лечения).



**Фотография 5.4.** Нормальное состояние желчного пузыря (у больной С., 39 лет, после лечения).

Таким образом, в обеих группах больных на фоне проводимой терапии отмечалось повышение желчеэкскреторной функции печени, более выраженное в

группе наблюдения. Данную положительную динамику мы связываем с улучшением ЭГЦ ЖК у больных ЖКБ при включении в состав комплексной терапии энзистала, содержащего ЖК. Экзогенное введение ЖК, вероятно, увеличивает их возврат в печень, что способствует уменьшению их синтеза по принципу отрицательной обратной связи. А это, в свою очередь, приводит к улучшению функционального состояния печени.

### **5.6. Изучение метаболических показателей в динамике лечения**

Как было отмечено нами в предшествующих главах, у больных ЖКБ до лечения выявлено снижение гастрина и тиреоидных гормонов, увеличение кортизола и инсулина по сравнению с контрольной группой.

После комплексной терапии у пациентов группы наблюдения достоверно повысился уровень гастрина по сравнению с исходным значением, в группе сравнения существенной динамики выявлено не было (таблица 5.5). Положительные изменения в секреции гастрина у пациентов группы наблюдения, вероятно, связаны с трофическим действием инозина на слизистую оболочку тонкой кишки. Инозин, как известно, является предшественником АТФ, активизирует обменные процессы даже в условиях гипоксии, стимулирует активность ферментов цикла Кребса и синтез нуклеотидов [124]. Возможно, под действием инозина, улучшающего морфологическую структуру тонкой кишки, увеличивается выработка гастрина.

При изучении инсулина у пациентов группы наблюдения в ходе лечения выявлено достоверное его снижение по отношению к исходному значению. Это может быть связано с уменьшением инсулинорезистентности и улучшением функционального состояния поджелудочной железы в процессе лечения. Эта положительная динамика, вероятно, связана с включением в состав комплексной терапии энзистала, содержащего ферменты поджелудочной железы. Торможение



панкреатической секреции по механизму обратной связи в результате введения панкреатических ферментов создает функциональный покой поджелудочной железе, что способствует замедлению процессов деструкции паренхимы органа, снижению напряжения его капсулы [80]. У пациентов группы сравнения отмечена тенденция к увеличению инсулина после лечения.

Таблица 5.5

**Гормоны в сыворотке крови у больных ЖКБ в процессе лечения**

Гормоны	Обследованные больные				
	Группа наблюдения		Группа сравнения		Группа контроля (n=15)
	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 <sub>4</sub>	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.

На фоне проводимой терапии у пациентов группы наблюдения достоверно снизился уровень кортизола в крови, у пациентов группы сравнения – выявлена тенденция к снижению. Известно, что кортикостероиды играют важную роль в создании условий для потенцирования атрофии слизистой оболочки тонкой кишки [33, 70]. Это происходит вследствие отрицательного влияния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на митотический процесс и синтез ДНК в тканях верхних отделов пищеварительного тракта. Инозин, как известно, активизирует обменные процессы в тканях, улучшает процессы тканевого дыхания, тем самым может нормализовать процессы клеточного обновления в

слизистой оболочке тонкой кишки, тем самым улучшая ее морфологическую структуру и уменьшая воспалительные изменения.

При изучении тиреоидных гормонов в ходе лечения выявлена тенденция к увеличению ТТГ и  $T_4$  у пациентов обеих групп. Включение в комплексную терапию энзистала, содержащего ЖК, и инозина, улучшающего обменные процессы в слизистой оболочке тонкой кишки, может способствовать улучшению секреции тиреоидных гормонов. Но и при стандартном лечении выявлена не менее выраженная положительная динамика в секреции гормонов щитовидной железы, что может свидетельствовать о необходимости дополнительного изучения связей между тонкой кишкой и щитовидной железой.

Известно, что тонкая кишка активно участвует в процессах обмена веществ организма [21]. В таблице 5.6 представлена динамика некоторых метаболических показателей у больных ЖКБ в процессе лечения.

В обеих группах больных ЖКБ отмечено увеличение общего белка и альбуминов, ХС и ТГ, калия, кальция, показателей обмена железа по сравнению с исходным значением, что может свидетельствовать об улучшении многих видов обмена на фоне проводимой терапии. Но в группе наблюдения данная динамика была более выражена, в некоторых случаях отдельные показатели практически достигли и даже превзошли аналогичные в контрольной группе (общий белок, альбумины, кальций). Мы связываем полученные результаты с положительным влиянием проводимой комплексной терапии на процессы всасывания в кишечнике.

Таблица 5.6

## Динамика метаболических показателей у больных ЖКБ в процессе лечения

Метаболические показатели	Группа наблюдения		Группа сравнения		Контрольная группа (n=25)
	До лечения (n=42)	После лечения (n=36)	До лечения (n=48)	После лечения (n=41)	
Общий белок, г/л	73,76±0,61#	75,55±0,14*	68,75±1,16**#	70,88±0,8**	76,47±0,99
Альбумины, г/л	42,11±0,87#	46,56±1,33*	44,09±0,76#	44,77±1,12	46,79±0,9
Общий холестерин, ммоль/л	5,15±0,16	5,54±0,53	5,6±0,69	5,6±1,02	5,13±0,67
Триглицериды, г/л	1,35±0,12	1,46±0,21	1,24±0,21	1,27±0,11	0,88±0,24
Глюкоза, ммоль/л	5,18±0,07	4,85±0,11*	5,15±0,06	5,27±0,21	5,05±0,11
Калий, ммоль/л	4,21±0,08	4,37±0,17	4,17±0,23	4,2±0,17	4,24±0,08
Натрий, ммоль/л	138,8±0,4#	143±0,71*	140,1±0,46**	140±0,32**	140,4±0,44
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,05±0,01	1,09±0,01*	1,04±0,01	1,05±0,02**	1,04±0,01
Железо, мкмоль/л	12,1±1,91	14,85±1,9	13,3±1,5	13,6±1,71	15,58±2,06
ОЖСС, мкмоль/л	61,86±1,89	64,3±1,32	62,12±1,79	63,09±1,55	63,17±1,27
КНТ, %	19±3,21	24,24±3,26	20,8±2,87	21,1±3,45	24,57±4,02

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

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

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

n – число наблюдений.

В качестве иллюстрации приводим выписки из историй болезней.

**Больная С., 29 лет (история болезни №181/20081).** Поступила в стационар с жалобами на периодическую тяжесть в правом подреберье и эпигастрии с иррадиацией под правую лопатку, колющие боли в околопупочной области, вздутие и урчание в животе, кашицеобразный стул до 2 раз в день, горечь во рту. Также беспокоит общая слабость, ломкость ногтей и выпадение волос, сухость кожи, парестезии. Аппетит повышен, вес 56 кг при росте 160 см.

Объективно: дыхательная и сердечно-сосудистая системы без особенностей. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий,

болезненный в эпигастрии, правом подреберье. Положительный симптом Ортнера. Печень не увеличена.

Лабораторные данные:

Полный анализ крови: эритроциты –  $4,1 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин – 124 г/л, лейкоциты –  $4,8 \cdot 10^9/л$ , тромбоциты –  $227 \cdot 10^9/л$ , СОЭ – 2 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 4,94 ммоль/л, общий холестерин – 4,53 ммоль/л, триглицериды – 0,61 ммоль/л, АсТ – 19 ед/л, АлТ – 14 ед/л, ЩФ – 123 ммоль/л, ГГТП – 15 ед/л, фибриноген – 1,8 г/л, общий билирубин – 9,4 ммоль/л, панкреатическая амилаза – 160 ед/л, общий белок – 72 г/л, калий – 4,2 ммоль/л, натрий – 140 ммоль/л, кальций ионизированный – 1,0 ммоль/л.

Копрограмма: кал мягкий, оформленный, коричневый; мышечные волокна без исчерченности 1-2 в поле зрения, растительная клетчатка в небольшом количестве, жирные кислоты в небольшом количестве, реакция на скрытую кровь отрицательная.

Анализ кала на кальпротектин отрицательный.

Сахарная кривая с глюкозой: глюкоза натощак – 4,2 ммоль/л, через 30 минут – 5,5 ммоль/л, через 60 минут – 4,7 ммоль/л, через 120 минут – 4,68 ммоль/л.

Сахарная кривая с сахарозой: глюкоза натощак – 4,05 ммоль/л, через 30 минут – 6,0 ммоль/л, через 60 минут – 4,4 ммоль/л, через 120 минут – 4,0 ммоль/л.

Сахарная кривая с крахмалом: глюкоза натощак – 3,8 ммоль/л, через 30 минут – 3,3 ммоль/л, через 60 минут – 3,5 ммоль/л, через 120 минут – 3,6 ммоль/л.

Инструментальные данные:

Водородный дыхательный тест с лактулозой: водород натощак – 1 ppm, через 20 минут – 118 ppm, через 40 минут – 97 ppm, через 60 минут – 157 ppm, через 80 минут – 189 ppm, через 100 минут – 214 ppm. Заключение: СИБР на фоне сохраненной функции илеоцекального запирающего аппарата.

УЗИ брюшной полости: дискриния содержимого желчного пузыря на фоне его гипотонуса.

ФГС: гастродуоденит.

Морфологическое исследование двенадцатиперстной кишки: в собственно слизистой отек и очаговая воспалительная инфильтрация.

Клинический диагноз: ЖКБ, I стадия, среднетяжелое течение, обострение. Хронический гастрит, обострение.

После комплексного лечения, включающего энзистал и инозин, боли в животе перестали беспокоить, вздутие и урчание в животе беспокоят меньше, стул стал более оформленный 1-2 раза в день, горечь во рту отсутствует. Общая слабость не беспокоит, ломкость ногтей и выпадение волос меньше, сухость кожи сохраняется, парестезии меньше.

Объективно: дыхательная и сердечно-сосудистая системы без особенностей. Язык суховат, слегка обложен налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Пузырные симптомы отрицательные. Печень не увеличена.

Лабораторные данные:

Полный анализ крови: эритроциты –  $4,46 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин – 145 г/л, лейкоциты –  $6,4 \cdot 10^9/л$ , тромбоциты –  $265 \cdot 10^9/л$ , СОЭ – 4 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий холестерин – 3,17 ммоль/л, АсТ – 19 ед/л, АлТ – 10 ед/л, ЩФ – 153 ммоль/л, фибриноген – 2,4 г/л, общий билирубин – 7,8 ммоль/л, панкреатическая амилаза – 156 ед/л, общий белок – 75 г/л, альбумины – 53,7 г/л, кальций ионизированный – 1,1 ммоль/л.

Сахарная кривая с глюкозой: глюкоза натощак – 3,6 ммоль/л, через 30 минут – 5,6 ммоль/л, через 60 минут – 5,5 ммоль/л, через 120 минут – 5,1 ммоль/л.

Сахарная кривая с сахарозой: глюкоза натощак – 4,0 ммоль/л, через 30 минут – 5,1 ммоль/л, через 60 минут – 6,6 ммоль/л, через 120 минут – 3,5 ммоль/л.

Сахарная кривая с крахмалом: глюкоза натощак – 3,2 ммоль/л, через 30 минут – 3,4 ммоль/л, через 60 минут – 3,4 ммоль/л, через 120 минут – 3,2 ммоль/л.

**Больная Т., 55 лет (история болезни №20090).** Поступила в стационар с жалобами на периодические ноющие боли в подреберьях и эпигастрии, усиливающиеся после еды, вздутие и урчание в животе, тошноту. Также беспокоит

общая слабость, сухость кожи, парестезии, судороги в мышцах. Appetit сохранен, вес 49 кг при росте 152 см.

Объективно: дыхательная и сердечно-сосудистая системы без особенностей. Язык влажный, обложен налетом. Живот при пальпации мягкий, болезненный в околопупочной области. Пузырные симптомы отрицательные. Печень не увеличена.

Лабораторные данные:

Полный анализ крови: эритроциты –  $4,23 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин – 143 г/л, лейкоциты –  $5,2 \cdot 10^9/л$ , тромбоциты –  $157 \cdot 10^9/л$ , СОЭ – 10 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,0 ммоль/л, общий холестерин – 6,17 ммоль/л, триглицериды – 2,08 ммоль/л, АсТ – 32 ед/л, АлТ – 24 ед/л, ЩФ – 246 ммоль/л, общий билирубин – 10,3 ммоль/л, панкреатическая амилаза – 120 ед/л, общий белок – 67 г/л, альбумины – 45,5 г/л, калий – 4,5 ммоль/л, натрий – 146 ммоль/л, кальций ионизированный – 1,15 ммоль/л.

Копрограмма: кал мягкий, оформленный, коричневый; мышечные волокна с исчерченностью 0-1 в поле зрения, мышечные волокна без исчерченности 1-2 в поле зрения, растительная клетчатка в небольшом количестве, жирные кислоты в небольшом количестве, крахмал внеклеточный 0-1-2 в поле зрения, реакция на скрытую кровь отрицательная.

Сахарная кривая с глюкозой: глюкоза натощак – 4,0 ммоль/л, через 30 минут – 6,5 ммоль/л, через 60 минут – 6,7 ммоль/л, через 120 минут – 4,3 ммоль/л.

Сахарная кривая с сахарозой: глюкоза натощак – 3,93 ммоль/л, через 30 минут – 5,2 ммоль/л, через 60 минут – 5,2 ммоль/л, через 120 минут – 3,1 ммоль/л.

Сахарная кривая с крахмалом: глюкоза натощак – 4,08 ммоль/л, через 30 минут – 3,7 ммоль/л, через 60 минут – 3,6 ммоль/л, через 120 минут – 3,5 ммоль/л.

Инструментальные данные:

Водородный дыхательный тест с лактулозой: водород натощак – 2 ppm, через 20 минут – 2 ppm, через 40 минут – 12 ppm, через 60 минут – 49 ppm, через 80

минут – 101 ppm, через 100 минут – 80 ppm. Заключение: СИБР на фоне нарушенной функции илеоцекального запирательного аппарата.

УЗИ брюшной полости: признаки легких диффузных изменений печени, дискринии содержимого желчного пузыря, признаков дискинезии желчевыводящих путей.

ФГС: легкая рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

Морфологическое исследование двенадцатиперстной кишки: отек стромы, слабовыраженная пролиферативная активность эпителия желез.

Клинический диагноз: ЖКБ, I стадия, среднетяжелое течение, обострение. Дисфункция желчевыводящих путей. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

После комплексного лечения, включающего энзистал и инозин, боли в животе перестали беспокоить, вздутие и урчание в животе не беспокоят, тошноты нет. Общая слабость и сухость кожи сохраняются, парестезии и судороги не беспокоят.

Объективно: дыхательная и сердечно-сосудистые системы без особенностей. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Пузырные симптомы отрицательные. Печень не увеличена.

Лабораторные данные:

Полный анализ крови: эритроциты –  $4,44 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин – 137 г/л, лейкоциты –  $4,4 \cdot 10^9/л$ , тромбоциты –  $164 \cdot 10^9/л$ , СОЭ – 6 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий холестерин – 4,12 ммоль/л, АсТ – 27 ед/л, АлТ – 15 ед/л, ЩФ – 269 ммоль/л, общий билирубин – 12,7 ммоль/л, панкреатическая амилаза – 129 ед/л, общий белок – 70 г/л, альбумины – 48,4 г/л, калий – 4,1 ммоль/л, натрий – 144 ммоль/л, фибриноген – 2,9 г/л.

Сахарная кривая с сахарозой: глюкоза натощак – 3,9 ммоль/л, через 30 минут – 5,5 ммоль/л, через 60 минут – 4,5 ммоль/л, через 120 минут – 3,1 ммоль/л.

Сахарная кривая с крахмалом: глюкоза натощак – 3,3 ммоль/л, через 30 минут – 3,6 ммоль/л, через 60 минут – 3,6 ммоль/л, через 120 минут – 3,54 ммоль/л.

Водородный дыхательный тест с лактулозой: водород натощак – 3 ppm, через 20 минут – 5 ppm, через 40 минут – 4 ppm, через 60 минут – 38 ppm, через 80 минут – 47 ppm, через 100 минут – 72 ppm. Заключение: положительная динамика, СИБР менее выражен.

Таким образом, важным следствием комплексной терапии является восстановление секреции гормонов анаболического действия (инсулин, гастрин, ТТГ, Т<sub>4</sub>) и катаболического (кортизол), а также ряда других метаболических показателей, что свидетельствует об улучшении функционального состояния кишечника у больных ЖКБ в процессе лечения.

### **5.7. Оценка эффективности терапии по данным отдаленных наблюдений**

Интересно изучение эффективности терапии энтеральных нарушений у больных ЖКБ по данным отдаленных наблюдений, чему в настоящее время практически не придается значения.

С этой целью нами наблюдались 20 больных ЖКБ в течение 1-2 лет после лечения (стационарного или амбулаторного). Пациентам было рекомендовано, в первую очередь, соблюдение диеты, исключая жирное и жареное, копчености, различные полуфабрикаты и консерванты, а также придерживаться 4-5-разового питания, не допуская длительных периодов голода, способствующих застою в желчном пузыре. Каждые 3 месяца пациентов вызывали на контрольный осмотр, включающий клиническое обследование и проведение лабораторно-инструментальных диагностических тестов, таких как исследование крови на биохимические показатели, проведение нагрузочных проб с различными углеводами, водородных дыхательных тестов. По результатам данных исследований в каждом отдельном случае решался вопрос о необходимости повторения курса терапии, включающего энзистал и инозин.



В течение первого года после проведенного комплексного лечения по данным расспроса и объективного исследования ни у одного пациента не было выявлено признаков поражения тонкой кишки, а также не было клинических проявлений ЖКБ. Это может свидетельствовать о том, что включение в состав комплексной терапии энзистала и инозина оказывает благоприятное воздействие не только на процессы пищеварения и всасывания в тонкой кишке, но и на билиарный тракт, имеющие тесные функциональные взаимосвязи [63, 64, 66, 79, 130, 275]. В течение второго года после лечения у 75% пациентов не было возобновления клинических энтеральных симптомов и проявлений ЖКБ.

Динамика лабораторных показателей в отдаленные сроки после лечения показана в таблицах 5.7 и 5.8.

Таблица 5.7

**Прирост гликемии в течение часа после углеводных нагрузок у больных ЖКБ в ближайшие и отдаленные сроки после лечения (ммоль/л)**

Период исследования	Углеводные нагрузки		
	С крахмалом	С сахарозой	С глюкозой
До лечения	0,15±0,04 n=35	1,57±0,12 n=32	3,1±0,25 n=33
Непосредственно после лечения	0,83±0,08* n=24	2,53±0,23* n=18	2,3±0,11* n=20
Через 3 месяца после лечения	0,77±0,1* n=8	2,3±0,2* n=7	2,44±0,12* n=10
Через 6 месяцев после лечения	0,8±0,07* n=15	2,11±0,2* n=12	2,3±0,2* n=15
Через 9 месяцев после лечения	0,54±0,05* n=7	1,89±0,35 n=7	2,84±0,12 n=7
Через 12 месяцев после лечения	0,24±0,02 n=18	1,66±0,14 n=15	2,92±0,2 n=14

Примечание: \* - достоверные изменения по отношению к уровню до лечения ( $p < 0,05$ ); n – количество наблюдений.

Таблица 5.8

**Динамика некоторых биохимических показателей в ближайшие и отдаленные сроки после лечения**

Период исследования	Биохимические показатели				
	Калий, ммоль/л	Натрий, ммоль/л	Кальций <sup>++</sup> , ммоль/л	Железо, мкмоль/л	Общий белок, г/л
До лечения	4,22±0,07 n=86	138,8±0,4 n=86	1,05±0,01 n=54	12,1±1,91 n=23	73,75±0,62 n=80
Непосредственно после лечения	4,36±0,18 n=64	143±0,71* n=62	1,09±0,01* n=40	14,85±1,3 n=8	75,56±0,15* n=66
Через 3 месяца после лечения	4,37±0,22 n=12	140±0,33* n=12	1,1±0,01* n=8	14,98±0,88 n=8	75,7±0,8 n=12
Через 6 месяцев после лечения	4,34±0,04 n=15	141,4±0,11* n=15	1,08±0,02 n=15	14,3±0,46 n=7	75,78±0,32* n=13
Через 9 месяцев после лечения	4,3±0,18 n=10	141,5±0,36* n=10	1,06±0,02 n=10	14,4±1,76 n=7	73,14±0,53 n=10
Через 12 месяцев после лечения	4,26±0,01 n=14	140,1±0,44 n=14	1,04±0,01 n=14	12,8±1,33 n=10	73,27±1,2 n=12

*Примечание: \* - достоверные изменения по отношению к уровню до лечения ( $p < 0,05$ ); n – количество наблюдений.*

Судя по данным таблиц, через год после комплексного лечения большинство показателей постепенно достигли исходных значений. При этом, как было отмечено выше, у больных не было выявлено каких-либо субъективных или объективных клинических симптомов, что может свидетельствовать о том, что не всегда поражение тонкой кишки имеет явные клинические проявления, и длительное время нарушение ее функций может протекать скрыто. Соответственно, для оценки и последующей коррекции функционального состояния тонкой кишки больным ЖКБ требуется комплексное обследование.

При применении энзистала в сочетании с инозином в составе традиционной терапии больных ЖКБ отмечены, наряду с положительной динамикой энтеральных клинических симптомов, благоприятные сдвиги тонкокишечных функций. При

этом получаемый лечебный эффект значительно превышает таковой при сравнении по большому кругу параметров с результатами применения традиционной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЖКБ является одной из актуальных проблем клинической медицины в силу ее широкой распространенности, поражения всех слоев населения, устойчивой тенденции к росту заболеваемости и существенных затрат для здравоохранения многих стран мира [22, 78, 10, 174, 194, 205, 254, 274]. ЖКБ справедливо называют «болезнью цивилизации» [65]. По данным статистики, ЖКБ и холестероз желчного пузыря выявляются во всех возрастных группах, при этом наибольший процент приходится на возраст 30-50 лет, то есть наиболее работоспособный; в последние годы наблюдается значительное омоложение данной группы больных [69, 78].

Следует учитывать, что ЖКБ – многофакторное и многостадийное заболевание, и периоду камнеобразования предшествуют изменения метаболизма и физико-химических свойств желчи – предкаменная стадия ЖКБ, что открывает широкие перспективы по первичной и вторичной профилактике холелитиаза [10, 69, 245, 274].

В последние годы развитие ЖКБ все более связывают с нарушением ЭГЦ ЖК. Это происходит в связи с тем, что тонкая кишка имеет существенное значение в процессе ЭГЦ – в ней происходит всасывание 80-90% всех ЖК, экскретируемых печенью [35]. При недостатке ЖК, имеющем место при ЖКБ, нарушается гидролизно-резорбционный процесс в кишечнике. Это проявляется значительным ухудшением всасывания жиров и жирорастворимых витаминов, всасывание ХС почти полностью прекращается [142, 184]. Также при недостатке ЖК снижается гидролиз белков и углеводов. Наличие непереваренного пищевого субстрата в просвете кишечника способствует размножению условно-патогенной микрофлоры и развитию СИБР [133, 223, 270]. В свою очередь, изменение кишечной микрофлоры способно существенно нарушить ЭГЦ ЖК, что является важным патогенетическим механизмом развития ЖКБ [79].

Известно, что тонкая кишка является одним из важнейших органов в регуляции метаболических процессов [29, 142]. В кишечнике не только происходит

гидролизно-резорбционный процесс, но и выполняются иммунная, эндокринная, метаболическая и барьерная функции, что способствует поддержанию гомеостаза внутренней среды организма. Снижение хотя бы одной из кишечных функций увеличивает вероятность развития нарушений микробиоты желудочно-кишечного тракта, транслокации бактерий, риска развития полиорганной недостаточности [99, 114, 204, 206, 259].

Нарушения деятельности кишечника у больных с заболеваниями печени и желчных путей встречаются нередко, однако вопрос о состоянии кишечника при патологии ГБС в литературе освещен недостаточно. Возможно, это связано с тем, что расстройства деятельности кишечника у больных с заболеваниями ГБС не всегда сопровождаются отчетливыми клиническими проявлениями [62]. На сегодня остаются недостаточно изученными особенности нарушений гидролизно-резорбционного процесса в тонкой кишке в зависимости от стадии ЖКБ, не выяснены изменения ЭГЦ ЖК, не уточнены варианты изменений тонко- и толстокишечной микрофлоры. Практически не известна роль гормональных факторов в формировании энтеральных нарушений при ЖКБ.

Учитывая выше изложенные данные, целью настоящего исследования явилось выявить энтеральные нарушения у больных разными стадиями ЖКБ на основе комплексного исследования функционального состояния тонкой кишки и разработать эффективный способ их коррекции.

В ходе нашей работы проводилось углубленное обследование 136 больных ЖКБ возрастом 18-60 лет. Средний возраст больных I стадией ЖКБ был  $40,3 \pm 2,6$  лет, II стадией ЖКБ –  $54,3 \pm 1,4$  лет. При этом средний возраст женщин составил  $52,5 \pm 2,2$  лет, мужчин –  $40 \pm 1,7$  лет. Преобладающий возраст больных был 51-60 лет и при I, и при II стадиях ЖКБ. Полученные результаты согласуются с имеющимися литературными данными, согласно которым ЖКБ наиболее часто встречается среди трудоспособного населения [39, 69, 78, 86, 154], при этом частота ЖКБ увеличивается с возрастом. Женщин было обследовано 104 (76,5%), мужчин – 32 (23,5%).

Среди сопутствующих заболеваний со стороны органов желудочно-кишечного тракта 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. Данные факты мы объясняем тесной анатомо-физиологической взаимосвязью гепатопанкреатодуоденальной зоны, но не всегда возможно выяснить, что является причиной, а что – следствием развившегося патологического процесса. Так, среди обследованных больных, парциальные нарушения кишечных функций были выявлены в 124 (91,2%) случаев. Среди них, клинические энтеральные симптомы на фоне ЖКБ появились у 53 (42,7%) больных, а 22 (17,7%) пациента отмечали билиарную симптоматику уже после появления симптомов кишечной дисфункции. Многие пациенты затруднялись ответить, какие симптомы были первичными – 48 человек (38,7%).

Среди заболеваний других органов и систем 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 со схожестью отдельных патогенетических механизмов ЖКБ и заболеваний сердечно-сосудистой системы, важнейшим звеном развития которых является дислипидемия.

Клинические симптомы билиарной патологии у больных ЖКБ были различной продолжительности – от 1 до 32 лет, но среди больных преобладали лица с давностью симптоматики от 6 до 10 лет, независимо от стадии ЖКБ. Клиническими симптомами, наиболее часто беспокоившими больных, были боли в эпигастрии (у 47,8% больных I стадией ЖКБ и 50,0% больных II стадией ЖКБ) и правом подреберье (у 44,4% и 43,5%), вздутие и урчание в животе (у 65,6% и 71,7%), тошнота (у 44,4% и 32,6%), отрыжка (у 41,1% и 50,0%), горечь во рту (у 34,4% и 50,0%), различные нарушения стула (у 57,8% и 52,2% 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.

Помимо тщательного изучения клинических данных, в оценке функционального состояния кишечника использовался ряд современных лабораторно-инструментальных исследований, которые проводились при поступлении больного в стационар, после курса лечения на 15 день, через 3, 6, 9, 12 месяцев.

Состояние кишечного гидролиза определяли с помощью функциональных нагрузочных проб с полисахаридом растворимым крахмалом и дисахаридом сахарозой [33, 114, 185]. Всасывание изучали с помощью пробы с глюкозой [109]. Всем больным делали копрограмму.

Через 30 минут после перорального приема растворимого крахмала, независимо от стадии ЖКБ, концентрация глюкозы в крови была достоверно снижена в сравнении с группой контроля, 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 свидетельствует о снижении полостного пищеварения в тонкой кишке у больных ЖКБ.

Через 30 минут после приема сахарозы у больных II стадией ЖКБ прирост уровня гликемии был достоверно ниже в сравнении с контрольной группой 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. Это свидетельствует о нарушении процесса мембранного пищеварения в тонкой кишке у больных каменной стадией ЖКБ.

При исследовании всасывательной функции тонкой кишки отмечено достоверное увеличение прироста гликемии после нагрузки глюкозой 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 каменной стадии ЖКБ восстановление уровня гликемии происходит медленнее, чем при I стадии ЖКБ.

При копрологическом исследовании при I стадии ЖКБ стеаторея была выявлена у 75% больных, креаторея – у 56%, амилорея – у 12,5%, при II стадии ЖКБ – у 77,8%, у 33,3%, у 88,9% больных соответственно.

Состояние кишечной микрофлоры у больных ЖКБ оценивали с помощью водородного дыхательного теста для выявления СИБР и путем посева кала для выявления дисбиоза кишечника. При проведении водородного дыхательного теста у 82,7% больных ЖКБ был выявлен СИБР. При этом среди всех обследованных у 70% больных СИБР развивался при недостаточной функции илеоцекального клапана, у 30% - при сохраненной функции илеоцекального клапана. У 15,8% больных ЖКБ было выявлено сочетание СИБР с дисбиозом кишечника, у 10,5% пациентов был выявлен дисбиоз толстой кишки без СИБР.

По результатам посева кала дисбиоз кишечника был выявлен у 94,7% больных. Уменьшение 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) явилось одним из самых частых проявлений дисбиоза. У многих больных было отмечено нарушение соотношения кишечных палочек, среди которых отмечено преобладание 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) видов при уменьшении количества полноценных кишечных палочек (у 13,3% больных I стадией ЖКБ и у 28,3% больных II стадией ЖКБ). У многих больных, и при I, и при II стадии ЖКБ, в кале был обнаружен 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.

У больных проводили исследование кальпротектина в кале с целью исключения воспалительных заболеваний кишечника. Кальпротектин у обследованных был отрицательным (менее 50 мкг/г).

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. Выявлена тенденция к увеличению уровня общего ХС, ТГ, глюкозы у больных ЖКБ. При этом отмечена тенденция к увеличению общего белка, альбуминов, общего ХС, ТГ, калия, натрия, общего железа у больных II стадией ЖКБ по отношению к группе больных I стадией ЖКБ.

В результате проведенных исследований было отмечено снижение 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 тауродазоксихолевой кислот. То есть, выявлена тенденция к снижению свободных и повышению конъюгированных ЖК.

При исследовании желчи у больных 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, что, как известно, является важнейшим звеном в патогенезе ЖКБ.

В ходе исследования было проведено изучение гормонов в периферической крови у больных ЖКБ, при этом выявлено достоверное уменьшение базального уровня гастрина, тенденция к снижению тиреоидных гормонов ( $T_4$  и ТТГ), достоверное увеличение кортизола и инсулина по сравнению с контрольной группой. Для анализа полученных данных был вычислен индекс инсулинорезистентности, в результате выявлена тенденция к его увеличению у больных II стадией ЖКБ по сравнению с контрольной группой ( $2,52 \pm 0,23$  против  $2,05 \pm 0,07$ ,  $p > 0,05$ ).

При корреляционном анализе между кортизолом и приростом гликемии после нагрузок глюкозой, сахарозой и крахмалом выявлены умеренные положительные связи ( $r=0,5$ ,  $p > 0,05$ ;  $r=0,6$ ,  $p < 0,05$ ;  $r=0,64$ ,  $p < 0,05$  соответственно). То есть, кортизол стимулирует все этапы гидролизно-резорбционного процесса в тонкой кишке. Как следствие, между кортизолом и СИБР наблюдается слабая отрицательная связь ( $r=-0,15$ ,  $p > 0,05$ ). При исследовании корреляционных взаимоотношений между инсулином и всасыванием выявлена сильная положительная связь ( $r=0,97$ ,  $p < 0,01$ ), но при этом инсулин угнетает полостное и мембранное пищеварение. Средней силы положительная связь выявлена между инсулином и СИБР ( $r=0,41$ ,  $p < 0,05$ ). ТТГ положительно влияет на все этапы гидролизно-резорбционного процесса в тонкой кишке,  $T_4$ , в противовес, отрицательно влияет на процесс пищеварения и всасывания. Средней силы отрицательная связь выявлена между ТТГ и СИБР ( $r=-0,36$ ,  $p < 0,05$ ).

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.

Для оценки морфологических изменений тонкой кишки у больных ЖКБ использовали результаты эндоскопического и гистологического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Проведенные исследования показали, что у 100% больных выявлены признаки воспаления двенадцатиперстной кишки (отек, гиперемия и другие). 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 выполнения исследования все больные были разделены на 2 группы. Первую группу составили 90 больных I стадией ЖКБ, вторую – 46 больных II стадией ЖКБ. В ходе проводимой терапии среди пациентов с предкаменной стадией ЖКБ были сформированы группы наблюдения и сравнения. В группу наблюдения были включены 42 больных, получавших в составе комплексной терапии препарат энзистал, содержащий ферменты поджелудочной железы, ЖК и гемицеллюлазу, в сочетании с инозином, активизирующим метаболические и регенераторные процессы в слизистой оболочке тонкой кишки. В группу сравнения вошли 48 больных, получавших стандартное лечение в отношении предкаменной стадии ЖКБ.

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. Также более выраженная положительная динамика отмечалась и в отношении общих неспецифических симптомов в группе наблюдения.

В ходе лечения был отмечен положительный эффект и в отношении функционального состояния кишечника. 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.

На фоне проводимой терапии выявлено уменьшение стеатореи у 25 (78,1%) пациентов группы наблюдения и у 20 (52,6%) пациентов группы сравнения, креатореи – у 16 (66,7%) и у 12 (46,2%), амилореи – у 3 (50%) и у 2 (28,6%) больных соответственно.

Проводимая комплексная терапия положительно влияла и на результаты водородных дыхательных тестов – 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 ( $p > 0,05$ ).

На фоне комплексной терапии улучшилось состояние ГБС. В группе наблюдения боли в правом подреберье уменьшились у 15 (100%) больных. Горечь во рту исчезла у 11 (78,6%) больных, тошнота перестала беспокоить 17 (94,4%), рвота – 6 (100%), отрыжка – 14 (87,5%) больных соответственно. В группе сравнения положительная динамика от стандартной терапии была менее

выраженной. Боли в правом подреберье уменьшились – у 15 (78,9%). Горечь во рту перестала беспокоить 7 (41,2%), тошнота – 16 (84,2%), рвота – 8 (100%), 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 33,7% 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 гастрина, наблюдалась тенденция к увеличению ТТГ и Т<sub>4</sub>, достоверно снизились инсулин и кортизол. В группе сравнения существенной динамики в секреции гормонов выявлено не было.

По данным отдаленных наблюдений, в течение первого года после комплексного лечения ни у одного пациента не было выявлено клинических энтеральных симптомов и проявлений ЖКБ. В течение второго года после лечения 75% больных по-прежнему не имели клинических симптомов, но большинство лабораторных показателей постепенно ухудшались. При проведении водородного дыхательного теста через 12 месяцев после терапии выявлено увеличение среднего градиента водорода до  $24,18 \pm 3,26$  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, исходя из результатов обследований у конкретного больного. Для своевременного выявления и коррекции энтеральных нарушений у больных ЖКБ требуется комплексное обследование, включающее помимо стандартного клинического исследования, проведение лабораторно-инструментальных диагностических тестов.

## 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 ГБС. 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 гидролизно-резорбционного процесса 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 инозином 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 кишечника и ГБС.



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев, В.Г. Диагностика и лечение синдрома избыточного роста бактерий в тонкой кишке / В.Г. Авдеев // Врач. Фармакология. – 2010. – №12. – С. 49-50.
2. Алгоритм диагностики и лечения желчнокаменной болезни / Э.Я. Селезнева [и др.] // РМЖ. – 2015. – № 13. – С. 730-737.
3. Аметов, А.С. Регуляция секреции инсулина в норме и при сахарном диабете 2 типа : роль инкретинов / А.С. Аметов // РМЖ. Эндокринология. – 2006. – № 26. – С. 1867-1872.
4. Ардатская, М.Д. Дисбактериозы кишечника : эволюция взглядов, современные принципы диагностики и фармакологической коррекции / М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2006. – № 2. – С. 4-17.
5. Ардатская, М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания / М.Д. Ардатская // Поликлиника. – 2009. – № 2. – С. 38-40.
6. Артишевский, А.А. Становление эндокринной регуляции и процессы органогенеза у плодов человека / А.А. Артишевский, И.Л. Кравцова // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 2 (20). – С. 51-55.
7. Асланов, А.М. Гендерные особенности секреции стероидных гормонов у больных с желчнокаменной болезнью / А.М. Асланов, Т.С. Колмакова // Медицинские науки. – 2015. – № XI (18). – С. 46-49.
8. Бактериологическая диагностика синдрома избыточного бактериального роста при хронических панкреатитах / Т.А. Денисенко [и др.] // Медицинский альманах. – 2010. – № 2 (11). – С. 239-241.
9. Белоусова, Е.А. Причины, механизмы и методы терапии абдоминальной боли и нарушений пищеварения при билиарной дисфункции / Е.А. Белоусова // Consilium Medicum Ukraina. – 2011. – № 10. – С. 8-13.
10. Билиарный сладж : возможности диагностики и терапии / О.Н. Минушкин [и др.] // Желудочно-кишечный тракт. – 2012. – № 2. – С. 14.

11. Билиарный сладж : всегда ли мы адекватно оцениваем его значение в формировании и прогрессировании желчнокаменной болезни? / Б.Х. Самедов [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2012. – № 1. – С. 10-15.
12. Билиарный сладж : диагностика и лечение в условиях поликлиники / О.Н. Минушкин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 9. – С. 14-19.
13. Бокова, Т.А. Особенности клинического течения желчнокаменной болезни у детей с ожирением и метаболическим синдромом / Т.А. Бокова // Лечащий врач. – 2012. – № 11. – С. 66-70.
14. Бондаренко, В.М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром : современное состояние проблемы / В.М. Бондаренко, Т.В. Мацулевич. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 306 с.
15. Бондаренко, В.М. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации / В.М. Бондаренко, Е.В. Рябиченко // Журнал микробиологии. – 2010. – № 1. – С. 92-100.
16. Бондаренко, В.М. Роль кишечной микробиоты в обмене холестерина и рециркуляции желчных кислот / В.М. Бондаренко, О.В. Рыбальченко, Н.П. Ерофеев // Лечение и профилактика. – 2013. – № 3 (7). – С. 65-73.
17. Быстровская, Е.В. Постхолецистэктомический синдром: клинические варианты, прогнозирование и профилактика : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.28 / Быстровская Елена Владимировна. – М., 2010. – 33 с.
18. Валенкевич, Л.Н. Клиническая энтерология / Л.Н. Валенкевич, О.И. Яхонтова. – СПб.: Гиппократ, 2001. – 288с.
19. Василевская, С.А. Мальнутриция : верификация, антропометрические и лабораторные характеристики / С.А. Василевская, Ю.Х. Мараховский, В.П. Калачик // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 2 (20). – С. 66-74.
20. Василенко, В.Х. Нейрогуморальная регуляция пищеварения / В.Х. Василенко, Е.Н. Кочина. – М.: Мед., 1983. – 287 с.

21. Васильев, А.В. Роль слизистой оболочки тонкой кишки в обменных процессах организма / А.В. Васильев, А.Б. Петухов, Г.Ю. Мальцев // Вопросы питания. – 2004. – Т. 73. – № 4. – С. 36-40.
22. Вахрушев, Я.М. Желчнокаменная болезнь (эпидемиология, ранняя диагностика, диспансеризация) : монография / Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева, А.Ю. Горбунов. – Ижевск, 2014. – 132 с.
23. Вахрушев, Я.М. Желчнокаменная болезнь как возможное проявление системной патологии органов пищеварения : монография / Я.М. Вахрушев, А.Ю. Горбунов, Е.В. Сучкова. – Ижевск, 2015. – 148 с.
24. Вахрушев, Я.М. Клиническое значение гормональных показателей при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта / Я.М. Вахрушев // Клиническая медицина. – 1986. – № 3. – С. 72-76.
25. Вахрушев, Я.М. Комплексная клинико-функциональная оценка тонкой кишки при метаболическом синдроме / Я.М. Вахрушев, М.В. Ляпина // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 3 (23). – С. 3-9.
26. Вахрушев, Я.М. Лабораторные методы диагностики : учебное пособие / Я.М. Вахрушев, Е.Ю. Шкатова. – М.: «АНК», 2002. – 80 с.
27. Вахрушев, Я.М. Оценка эффективности сочетанного применения препарата урсосан и анксиолитика 2-меркаптобензимидазола на ранней стадии холелитиаза / Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 4. – С. 105-108.
28. Вахрушев, Я.М. Роль гормонов в развитии желчнокаменной болезни / Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 2. – С. 57-62.
29. Вахрушев, Я.М. Санология : учебное пособие / Я.М. Вахрушев. – Ижевск: ГОУВПО «УДГУ», 2011. – 160 с.
30. Вахрушев, Я.М. Система гормоны-циклазы и возможная ее роль в нарушении всасывательной функции кишечника / Я.М. Вахрушев // Вестник Академии медицинских наук СССР. – 1989. – № 3. – С. 61-66.

31. Вахрушев, Я.М. Специфическое динамическое действие пищи / Я.М. Вахрушев. – Ижевск: Экспертиза, 1996. – 116 с.
32. Вахрушев, Я.М. Сравнительная характеристика функционального состояния кишечника при первичной и вторичной гиполактазии / Я.М. Вахрушев, Н.В. Баканова // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 1 (21). – С. 33-36.
33. Вахрушева, Н.В. Клинико-функциональная характеристика состояния тонкой кишки при гиполактазии : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Вахрушева Наталья Валерьевна. – Ижевск, 2007. – 217 с.
34. Вахрушева, Н.В. Сравнительная оценка терапевтической эффективности лактазы при первичной и вторичной гиполактазии тонкого кишечника / Н.В. Вахрушева, Я.М. Вахрушев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 5. – С. 59-62.
35. Взаимоотношения печени и кишечника на фоне дисбаланса микрофлоры толстой кишки / П.В. Селиверстов [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. – № 2-3. – С. 15-18.
36. Взаимосвязь морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и микробной контаминации кишечника при холелитиазе / М.Б. Щербинина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 4. – С. 11-15.
37. Виноградова, Т.В. Обоснование и оценка клинической эффективности сочетанного применения мезим-форте и рибоксина у больных хроническим энтеритом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Виноградова Татьяна Валентиновна. – Ижевск, 2002. – 22 с.
38. Виноградова, Т.В. Обоснование и оценка клинической эффективности сочетанного применения мезим-форте и рибоксина у больных хроническим энтеритом : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Виноградова Татьяна Валентиновна. – Ижевск, 2002. – 143 с.
39. Вихрова, Т.В. Билиарный сладж и его клиническое значение : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Вихрова Татьяна Викторовна. – М., 2003. – 28 с.

40. Влияние дексаметазона на всасывание глюкозы в тонкой кишке крыс / Л.В. Громова [и др.] // РЖГГК: тезисы 20-й Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. – 2014. – № 5. – С. 33.
41. Вовк, Е.И. Желчнокаменная болезнь в XXI веке : что нового? / Е.И. Вовк // Лечащий врач. – 2011. – № 2. – С. 58-65.
42. Вовк, Е.И. Жировая болезнь печени в практике терапевта : место в сосудистом континууме / Е.И. Вовк // Лечащий врач. – 2009. – № 8. – С. 39-48.
43. Володин, Н.Н. Характеристика микроорганизмов, колонизирующих кишечник человека / Н.Н. Володин, Л.И. Кафарская, В.М. Коршунов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2002. – № 5. – С. 98-104.
44. Вялов, С.С. Синдром избыточного бактериального роста : особенности патогенеза иммунных нарушений / С.С. Вялов // РМЖ. Гастроэнтерология. – 2014. – № 15. – С. 1083-1087.
45. Гаус, О.В. Оценка прогностических факторов развития ЖКБ у лиц с метаболическим синдромом / О.В. Гаус, В.А. Ахмедов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 11 (111). – С. 46-50.
46. Гирса, В.Н. Билиарный сладж : клиническое значение и диагностика / В.Н. Гирса, Л.М. Немцов // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12. – № 4. – С. 19-26.
47. Гончарик, И.И. Возможность консервативного лечения билиарного сладжа / И.И. Гончарик // Медицинские новости. – 2014. – № 8. – С. 27-28.
48. Горбунов, А.Ю. Холелитиаз : роль моторно-тонических нарушений и воспаления желчного пузыря в камнеобразовании / А.Ю. Горбунов // Практическая медицина. – 2011. – № 1 (49). – С. 50-53.
49. Григорьева, И.Н. Билиарный сладж / И.Н. Григорьева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19. – № 3. – С. 32-37.
50. Григорьева, И.Н. Желчнокаменная болезнь : еще один компонент метаболического синдрома? / И.Н. Григорьева // Медицинский совет. – 2012. – № 9. – С. 92-93.

51. Григорьева, И.Н. Роль гормонов пищевого поведения в развитии желчнокаменной болезни / И.Н. Григорьева, А.Ю. Ямлиханова // Медицинский альманах. – 2009. – № 1 (6). – С. 43-47.
52. Губергриц, Н.Б. Билиарный сладж : констатировать или лечить? / Н.Б. Губергриц, Бен Хмида Макрем Бен Мекк // Сучасна гастроентерология. – 2005. – Т. 4. – № 24. – С. 9-19.
53. Действие кортикостерона на функциональные параметры кишечника крыс зависит от дозы гормона / Л.В. Громова [и др.] // РЖГГК (Материалы Двадцать второй Объединенной Российской гастроэнтерологической недели, 3-5 октября 2016 г., Москва). – 2016. – № 5. – С. 34.
54. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке / И.В. Маев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 3. – С. 125-129.
55. Дисбиоз кишечника при циррозе печени / К.В. Жданов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 6. – С. 38-44.
56. Дорофеенков, М.Е. Выявляемость ЖКБ в зависимости от наследственной отягощенности в сопоставлении с индексом массы тела у женщин / М.Е. Дорофеенков, Г.В. Сухарева // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга (Материалы 8-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2006», 17-19 мая 2006 г., Санкт-Петербург). – 2006. – № 1-2. – С. 46.
57. Драпкина, О.М. Желчнокаменная болезнь и ожирение : вопросы и ответы / О.М. Драпкина // Эффективная Фармакотерапия. – 2011. – № 5. – С. 12-15.
58. Драпкина, О.М. Кишечная микробиота – новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний : неожиданные роли старых соседей / О.М. Драпкина, А.Н. Кабурова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 12 (1). – С. 1-6.

59. Драпкина, О.М. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева // Терапевтический архив. – 2016. – № 9. – С. 135-140.
60. Евстигнеева, Г.Г. Нарушение липидного обмена при билиарной недостаточности у больных хроническими вирусными гепатитами В и С и их диетологическая коррекция : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Евстигнеева Гузель Гареевна. – М., 2014. – 128 с.
61. Еремина, Е.Ю. Мембранное кишечное пищеварение у больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом и способы его коррекции / Е.Ю. Еремина, О.А. Строкова // Медицинский альманах. – 2009. – № 1 (6). – С. 110-113.
62. Еремина, Е.Ю. Морфофункциональные изменения тонкой кишки при язвенной болезни / Е.Ю. Еремина // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга (Материалы 4-го Российского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2002», 17-20 сентября 2002 г., Санкт-Петербург). – 2002. – № 2-3. – С. 52.
63. Еремина, Е.Ю. Особенности функционального состояния тонкой кишки у больных с осложненным течением язвенной болезни / Е.Ю. Еремина, М.И. Литюшкина // Медицинский Альманах. – 2015. – № 1 (36). – С. 34-38.
64. Желчнокаменная болезнь как возможное проявление системной патологии органов пищеварения / Я.М. Вахрушев [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87. – № 2. – С. 54-58.
65. Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике : пособие для врачей / Т.Э. Скворцова [и др.]. – М.: Форте принт, 2013. – 32 с.
66. Звенигородская, Л.А. Гастроэнтерологические аспекты атеросклероза / Л.А. Звенигородская, Н.Г. Самсонова, Л.И. Ефремов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 2. – С. 31-35.
67. Златкина, А.Р. Современные подходы к диагностике и лечению хронических энтеропатий / А.Р. Златкина // Медицинский вестник. – 2007. – № 10. – С. 9-16.

68. Златкина, А.Р. Состояние энтероинсулярной оси у больных хроническим энтеритом, язвенным колитом / А.Р. Златкина, Т.С. Камышина, В.Т. Хзарджян // Советская медицина. – 1985. – № 4. – С. 20-23.
69. Значение исследования физико-химических свойств желчи в ранней диагностике желчнокаменной болезни / Я.М. Вахрушев [и др.] // Архивь внутренней медицины. – 2014. – № 6 (20). – С. 48-51.
70. Иванов, Л.А. Применение корректоров желудочной секреции в комплексной терапии больных язвенной болезнью с постгастрорезекционными расстройствами : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.05 / Иванов Леонид Алексеевич. – Челябинск, 1992. – 18 с.
71. Иванов, А.В. Роль факторов окружающей среды в формировании патологии пищеварительного тракта у детей / А.В. Иванов, Н.В. Рылова, Г.Н. Хафизова // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90. – № 4. – С. 590-593.
72. Иванов, Л.А. Характеристика пищеварительно-всасывательной функции тонкой кишки у больных после холецистэктомии / Л.А. Иванов, Д.Н. Марданов, А.В. Ильина // РЖГГК (Материалы Двенадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели, 16-18 октября 2006 г., Москва). – 2006. – № 5. – С. 45.
73. Иванченкова, Р.А. Некоторые аспекты желчеобразования / Р.А. Иванченкова // Клиническая медицина. – 1999. – № 7. – С. 18-22.
74. Иванченкова, Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р.А. Иванченкова. – М.: «Атмосфера», 2006. – 416 с.
75. Ивашкин, В.Т. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолубильной оболочкой, при хроническом панкреатите / В.Т. Ивашкин, А.В. Охлобыстин, Н. Баярмаа // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2001. – № 5. – С. 15-19.
76. Избыточный рост микрофлоры тонкой кишки как причина лактазной недостаточности / Н.А. Фадеева [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – № 2. – С. 20-23.



77. Ильина, А.В. Характеристика клинико-функционального состояния тонкой кишки у больных, перенесших холецистэктомию : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Ильина Анна Владимировна. – Москва, 2009. – 214 с.
78. Ильченко, А.А. 10 лет классификации ЖКБ (ЦНИИГ) : основные итоги научно-практического применения / А.А. Ильченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 4. – С. 3-10.
79. Ильченко, А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей : руководство для врачей / А.А. Ильченко. – М.: МИА, 2011. – 880 с.
80. Ильченко, А.А. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы и ее коррекция / А.А. Ильченко // РМЖ. – 2013. – № 13. – С. 741-743.
81. Ильченко, А.А. Возможна ли эффективная профилактика холецистолитиаза? / А.А. Ильченко // РМЖ. – 2010. – Т. 18. – № 18. – С. 1116-1122.
82. Ильченко, А.А. Желчные кислоты в норме и при патологии / А.А. Ильченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 4. – С. 3-13.
83. Ильченко, А.А. Классификация желчнокаменной болезни / А.А. Ильченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – № 1. – С. 131-132.
84. Ильченко, А.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: этиология, патогенез, клинические проявления / А.А. Ильченко, Т.А. Мечетина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 5. – С. 99-108.
85. Ильченко, А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа / А.А. Ильченко // РМЖ. – 2010. – № 28. – С. 1707-1713.
86. Интервенционные эндоскопические вмешательства у пациентов с желчнокаменной болезнью / А.С. Леонтьев [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 52-58.
87. Калинин, А.В. Нарушение полостного пищеварения и его медикаментозная коррекция / А.В. Калинин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 3. – С. 21-25.

88. Каюшев, П.Е. Секрция гастрина у больных ЖКБ / П.Е. Каюшев, И.В. Терещенко, Н.А. Зубарева // РЖГГК (Материалы Двадцатой Объединенной Российской гастроэнтерологической недели, 6-8 октября 2014 г., Москва). – 2014. – № 5. – С. 87.
89. Киртич, Л.П. Беззондовые методы оценки функционального состояния органов пищеварения при гормональных нарушениях / Л.П. Киртич // Клиническая лабораторная диагностика. – 1993. – № 4. – С. 50-52.
90. Кишечная брадиаритмия и холелитиаз / К.А. Шемеровский [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга (Материалы 6-го Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2004», 13-16 сентября 2004 г., Санкт-Петербург). – 2004. – № 2-3. – С. 169.
91. Клинико-патогенетические особенности постхолестэктомиического синдрома у детей / Ю.Е. Алексеева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №1. – С. 25-30.
92. Клиническое значение билиарного сладжа как предкаменной стадии желчнокаменной болезни / И.В. Маев [и др.] // Consilium Medicum. – 2013. – №8. – С. 44-47.
93. Колб, В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1982. – 366 с.
94. Колоноскопия в диагностике и лечении полиповидных образований толстой кишки / В.С. Крушельницкий [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 6. – С. 66-69.
95. Кольцов, П.А. Практическая гастроэнтерология / П.А. Кольцов, А.И. Шатихин. – М.: ММА им. И.М. Сеченова, 1994. – 343 с.
96. Корочина, И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома / И.Э. Корочина // РЖГГК. – 2008. – № 1. – С. 26-37.
97. Коррелятивные связи уровня гормонов щитовидной железы и степени дисбактериоза у больных с синдромом раздраженного кишечника / М.В. Сулима [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга (Материалы 5-го

- Славяно-Балтийского форума «Санкт-Петербург – Гастро-2003», 10-12 сентября 2003 г., Санкт-Петербург). – 2003. – № 2-3. – С. 164.
98. Костюкевич, О.И. Роль кишечной микробиоты в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей / О.И. Костюкевич, Н.А. Былова, А.С. Симбирцева // РМЖ. – 2016. – № 11. – С. 713-720.
99. Костюкевич, О.И. Современные представления о микробиоценозе кишечника. Дисбиоз и его коррекция О.И. Костюкевич // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19. – № 17. – С. 98-104.
100. Куваева, И.Б. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей / И.Б. Куваева, К.С. Ладодо. – М.: Медицина, 1991. – 224 с.
101. Кудрина, С.В. Клинико-функциональная характеристика тонкой кишки при беременности : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Кудрина Светлана Владимировна. – Ижевск, 2004. – 175 с.
102. Кучерявый, Ю.А. Синдром избыточного бактериального роста / Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян // РЖГГК. – 2010. – № 5. – С. 63-68.
103. Ламехова, В.Г. Кальпротектин в дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний кишечника / В.Г. Ламехова, К.В. Карпенко // РЖГГК. Приложение №46 (Материалы XXI Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели, 12-14 октября 2015 г., Москва). – 2015. – С. 44.
104. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей / У. Лейшнер. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 264 с.
105. Лившиц, Е.Г. Современные методы исследования процессов всасывания / Е.Г. Лившиц // Педиатрия. – 1971. – № 12. – С. 55-60.
106. Логинов, А.С. Болезни кишечника : руководство для врачей / А.С. Логинов, А.И. Парфенов. – М.: Медицина, 2000. – 631 с.
107. Лоранская, И.Д. Изучение моторной функции желчевыделительной системы и гастродуоденальной зоны при патологии билиарного тракта / И.Д.

- Лоранская, В.В. Вишневская // РМЖ. Болезни органов пищеварения. – 2005. – № 1. – С. 1-7.
108. Лоранская, И.Д. Функциональный анализ микробиоценоза желудочно-кишечного тракта / И.Д. Лоранская, О.А. Лаврентьева // РМЖ. – 2011. – № 17. – С. 1057-1060.
109. Лукашевич, А.П. Изучение функционального состояния тонкой кишки при желчнокаменной болезни / А.П. Лукашевич, Я.М. Вахрушев, А.Ю. Горбунов // Архивъ Внутренней Медицины. – 2015. – № 5 (25). – С. 22-25.
110. Лысиков, Ю.А. Аминокислоты в питании человека / Ю.А. Лысиков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 2. – С. 88-105.
111. Лысиков, Ю.А. Фундаментальные механизмы пищеварения / Ю.А. Лысиков // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 3. – № 16. – С. 17-27.
112. Лялюкова, Е.А. Нарушения пищеварения и всасывания в кишечнике в процессе развития белково-энергетической недостаточности у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Е.А. Лялюкова // Лечащий врач. – 2014. – № 2. – С. 47-50.
113. Лялюкова, Е.А. Белково-энергетическая недостаточность у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Е.А. Лялюкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 6. – С. 25-28.
114. Ляпина, М.В. Клинико-функциональная характеристика тонкой кишки при метаболическом синдроме : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Ляпина Мария Витальевна. – Ижевск, 2013. – 192 с.
115. Маев, И.В. Хронический дуоденит (Алгоритм диагностики и лечебной тактики) : учебное пособие / И.В. Маев, А.А. Самсонов. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2007. – 80 с.
116. Макарова, К.С. Роль желчных кислот при заболеваниях билиарной системы / К.С. Макарова, Р.Г. Сайфутдинов // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 27-29.

117. Мандров, С.И. Факторы риска формирования желчных камней при билиарном сладже у детей / С.И. Мандров, Л.А. Жданова, И.С. Виноградова // Земский врач. – 2016. – № 1-2 (29-30). – С. 36-42.
118. Марданов, Д.Н. Характеристика функционального состояния тонкой кишки у больных язвенной болезнью в ранние и отдаленные сроки после резекции желудка : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Марданов Дмитрий Нургаянович. – Ижевск, 2004. – 231 с.
119. Мартынов, В.Л. Недостаточность баугиниевой заслонки как причина синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки / В.Л. Мартынов, А.Х. Хайрдинов, Н.В. Казарина // Медицинский Альманах. – 2015. – № 1 (36). – С. 46-50.
120. Марьянович, А.Т. Кишечный барьер, микробиота, микробиом / А.Т. Марьянович // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 126 (2). – С. 64-67.
121. Медико-статистическая характеристика холелитиаза в Удмуртской Республике / Я.М. Вахрушев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 4. – С. 7-10.
122. Меньшиков, В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшиков. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
123. Меньшиков, В.В. Руководство по клинической лабораторной диагностике / В.В. Меньшиков. – М.: Медицина, 1982. – 576 с.
124. Методы исследования и фармакологической коррекции физической работоспособности человека / Л.А. Гридин [и др.]. – М.: Медицина: Шико, 2007. – 104 с.
125. Методы лечения холедохолитиаза / Н.В. Мерзликин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т. 14. – № 4. – С. 99-109.
126. Мехтиев, С.Н. Дисбактериоз кишечника. Вопросы и ответы : учебно-методическое пособие / С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич, С.М. Захаренко. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2006. – 64 с.

127. Минушкин, О.Н. Синдром избыточного бактериального роста у больных дивертикулярной болезнью толстой кишки / О.Н. Минушкин, М.А. Кручинина // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – № 1. – С. 99-104.
128. Михайлова, Е.И. Коррекция синдрома мальабсорбции / Е.И. Михайлова // Рецепт. – 2008. – № 1 (57). – С. 83-89.
129. Статистическая оценка достоверности результатов научных исследований : учебное пособие / Л.Ф. Молчанова [и др.]. – Ижевск, 2004. – 96 с.
130. Морозов, И.А. Везикулярный внутриклеточный транспорт в органах пищеварения. Мембранная везикула – универсальный механизм функционального транспорта / И.А. Морозов. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 2 (102). – С. 3-15.
131. Мухина, Ю.Г. Диагностика синдрома мальабсорбции у детей по гормональным и ферментным показателям / Ю.Г. Мухина, Л.Л. Вахрушева, Н.П. Микаелян // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2010. – № 3. – С. 53-56.
132. Назаров, А.М. Применение рибоксина в комплексном лечении больных хроническим атрофическим гастритом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Назаров Алексей Михайлович. – Ижевск, 1999. – 20 с.
133. Нарушения микробиоценоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени / Е.А. Чихачева [и др.] // Врач. – 2012. – № 7. – С. 34-39.
134. Неалкогольный стеатогепатит и билиарный сладж у лиц с метаболическим синдромом / В.Г. Радченко [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – № 9. – С. 78-83.
135. Неронов, В.А. Комплексное лечение синдрома билиарной недостаточности при вирусных гепатитах / В.А. Неронов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 5. – С. 28-35.
136. Новоженова, Е.В. Билиарный сладж : факторы риска, диагностика, лечение, прогноз : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Новоженова Елена Вячеславовна. – Москва, 2016. – 142 с.

137. Ноздрачев, А.Д. К 50-летию открытия мембранного пищеварения / А.Д. Ноздрачев // Вестник Российской Академии Наук. – 2008. – Т. 78. – № 9. – С. 820-829.
138. Няньковский, С.Л. Синдром мальабсорбции с позиций современного педиатра-клинициста / С.Л. Няньковский, Е.С. Ивахненко, М.С. Яцула // Здоровье ребенка. – 2012. – № 6. – С. 142-148.
139. Осипенко, М.Ф. Вопросы диагностики и коррекции синдрома мальабсорбции в практике врача-терапевта / М.Ф. Осипенко, Е.А. Моисеенко // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2010. – № 1. – С. 24-29.
140. Особенности всасывания моносахаридов в тонкой кишке в условиях стрессирования различной интенсивности и продолжительности / В.А. Шептицкий [и др.] // РЖГГК (Материалы Двадцать второй Объединенной Российской гастроэнтерологической недели, 3-5 октября 2016 г., Москва). – 2016. – №5. – С. 36.
141. Парфенов А.И. Энтерология / А.И. Парфенов. – М.: Триада-Х, 2002. – 744 с.
142. Парфенов А.И. Энтерология / А.И. Парфенов. – М.: Триада-Х, 2009. – 744 с.
143. Парфенов А.И. Энтеропатии / А.И. Парфенов // Гастроэнтерология. – 2014. – № 1. – С. 32-38.
144. Парфенов, А.И. Вклад А.М. Уголева в развитие энтерологии / А.И. Парфенов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1993. – № 33. – С. 6-12.
145. Парфенов, А.И. Диагностика и лечение энтеропатий / А.И. Парфенов // РМЖ. – 2013. – № 13. – С. 731-737.
146. Парфенов, А.И. Креон в лечении больных с нарушениями кишечного пищеварения / А.И. Парфенов, Н.И. Полева // РГЖ. – 1998. – № 2. – С. 40-42.
147. Парфенов, А.И. Мальабсорбция / А.И. Парфенов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – № 1. – С. 62-66.

148. Парфенов, А.И. Нарушение всасывания – ведущий клинический признак болезни тонкой кишки / А.И. Парфенов // Терапевтический архив. – 2016. – № 8. – С. 4-9.
149. Парфенов, А.И. Нарушения обмена веществ, связанные с мальабсорбцией витаминов / А.И. Парфенов, Н.А. Бодунова // Фарматека. – 2014. – № 6 (279). – С. 55-59.
150. Парфенов, А.И. Полиферментная заместительная терапия в лечении заболеваний кишечника / А.И. Парфенов // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 4. – С. 43-46.
151. Парфенов, А.И. Синдром нарушенного пищеварения (К 50-летию открытия А.М. Уголевым мембранного пищеварения) / А.И. Парфенов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 7. – С. 76-81.
152. Петухов, В.А. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при желчнокаменной болезни : этиопатогенез, диагностика и принципы лечения / В.А. Петухов, П.Ю. Туркин // РМЖ. – 2002. – № 4. – С. 167-171.
153. Петухов, В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения / В.А. Петухов. – М.: Веди, 2003. – 125 с.
154. Плотникова, Е.Ю. Болезни билиарного тракта (особенности патогенеза, клинические и психовегетативные аспекты) : дис. ... докт. мед. наук : 14.00.05 / Плотникова Екатерина Юрьевна. – Томск, 2009. – 326 с.
155. Поздеев, О.К. Микрофлора желчевыводящих путей больных некалькулезным холециститом / О.К. Поздеев, Ю.В. Валеева, А.О. Поздеева // Медицинский альманах. – 2011. – № 4 (17). – С. 133-136.
156. Полунина, Т.Е. Алгоритм диагностики и лечения дисфункций билиарного тракта / Т.Е. Полунина // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 1 (21). – С. 27-32.
157. Прогнозирование развития желчнокаменной болезни у пациентов с патологией гепатобилиарной системы / А.П. Лукашевич [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – № 7 (92). – С. 115-119.



158. Руководство по клинической эндоскопии / В.С. Савельев [и др]. – М.: Медицина, 1985. – 544 с.
159. Сабельникова, Е.А. Клинические аспекты дисбактериоза кишечника / Е.А. Сабельникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 3. – С. 111-116.
160. Савельев, В.С. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения / В.С. Савельев, В.А. Петухов. – М.: Боргес, 2011. – 258 с.
161. Сазонова, И.И. Нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот в патогенезе холестеринового камнеобразования : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Сазонова Ирина Игоревна. – Москва, 2004. – 27 с.
162. Селезнева, Э.Я. Клинические и патогенетические особенности желчнокаменной болезни, сочетающейся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Э.Я. Селезнева, А.А. Ильченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 4. – С. 31-36.
163. Сердюков, Д.Ю. Печень как орган-мишень при метаболическом синдроме и липидном дистресс-синдроме / Д.Ю. Сердюков, А.В. Гордиенко, Р.Ф. Сайфуллин // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2016. – № 4 (67). – С. 37-44.
164. Симбионтное пищеварение в свете теории А.М. Уголева о пищеварительно-транспортном конвейере / А.И. Парфенов [и др.] // РМЖ. – 2014. – № 15. – С. 1088-1092.
165. Симбионтное пищеварение человека. Физиология. Клиника, диагностика и лечение его нарушений / В.В. Чернин [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Тверь: ООО «Триада», 2013. – 232 с.
166. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: от последних научных данных к рутинной практике / Е.А. Маевская [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2013. – № 5. – С. 29-40.

167. Синдром мальабсорбции. Клинические случаи из амбулаторной практики / М.И. Дубровская [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14. – № 3. – С. 402-407.
168. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека / Е.А. Полуэктова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – № 2. – С. 85-91.
169. Состояние и возможности исследования анатомического строения илеоцекальной области / А.Н. Шепелев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1 (4). – С. 859-862.
170. Строкова, О.А. Показатели мембранного кишечного пищеварения у больных хроническим панкреатитом в динамике лечения / О.А. Строкова, Е.Ю. Еремина // Медицинский альманах. – 2013. – № 1 (25). – С. 83-86.
171. Сурков, А.Н. Симптом метеоризма у детей раннего возраста: причины и пути коррекции / А.Н. Сурков // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10. – № 1. – С. 78-82.
172. Ткач, С.М. Синдром мальабсорбции: новая классификация, основные причины и механизмы развития / С.М. Ткач, А.К. Сизенко // Современная гастроэнтерология. – 2012. – № 3 (65). – С. 114-121.
173. Трифонова, Э.Б. Факторы, влияющие на сократительную функцию желчного пузыря у больных желчнокаменной болезнью / Э.Б. Трифонова, Р.Г. Сайфутдинов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 4. – С. 16-20.
174. Трухан, Д.И. Заболевания билиарного тракта у женщин / Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология (Материалы 16-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2014», 19-21 мая 2014 г., Санкт-Петербург). – 2014. – № 105 (5). – С. 85.

175. Тухтаева, Н.С. О молекулярном механизме формирования билиарного сладжа / Н.С. Тухтаева, Х.Х. Мансуров, Ф.Х. Мансурова // Проблемы ГАЭЛ. – 2006. – № 1-2. – С. 40-47.
176. Тюрюмин, Я.Л. Физиология желчи / Я.Л. Тюрюмин, В.А. Шантуров, Е.Э. Тюрюмина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. – 2011. – № 4-2. – С. 341-346.
177. Тюрюмин, Я.Л. Физиология желчи / Я.Л. Тюрюмин, Е.Э. Тюрюмина, В.А. Шантуров // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4 (80), часть 2. – С. 341-346.
178. Уголев, А.М. Гормоны пищеварительной системы / А.М. Уголев, О.С. Радбиль. – М.: Наука, 1995. – 200 с.
179. Уголев, А.М. Кишечная гормональная система и специфическое динамическое действие пищи / А.М. Уголев, М.А. Лабушева, Я.М. Вахрушев // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. – 1989. – № 5. – С. 609-618.
180. Уголев, А.М. Мембранное пищеварение. Полисубстратные процессы, организация и регуляция / А.М. Уголев. – Л.: «Наука», 1972. – 358 с.
181. Уголев, А.М. Мембранный гидролиз и транспорт: новые данные и гипотезы / А.М. Уголев. – Л., 1986. – 240 с.
182. Уголев, А.М. Организация и регуляция процессов мембранного пищеварения и транспорта / А.М. Уголев // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. – 1970. – Т. 56. – № 4. – С. 651-662.
183. Уголев, А.М. Физиология и патология пристеночного (контактного) пищеварения / А.М. Уголев. – Л.: «Наука», 1967. – 216 с.
184. Физиология всасывания / А.М. Уголев [и др.]. – Л.: «Наука», 1977. – 668 с.
185. Фролькис, А.В. Синдром мальабсорбции и его лечение / А.В. Фролькис // Клиническая медицина. – 1980. – № 9. – С. 101-105.
186. Фролькис, А.В. Функциональная диагностика заболеваний кишечника / А.В. Фролькис. – М.: «МЕДИЦИНА», 1973. – 256 с.

187. Фролькис, А.В. Энтеральная недостаточность / А.В. Фролькис. – Л.: Наука, 1989. – 207 с.
188. Функциональное состояние тонкой кишки на ранней стадии желчного камнеобразования / Вахрушев Я.М. [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 124 (12). – С. 62-66.
189. Хавкин, А.И. Микрофлора пищеварительного тракта / А.И. Хавкин. – М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. – 416 с.
190. Холестероз желчного пузыря – ранний маркер атеросклеротического процесса у больных с метаболическим синдромом / Р.Н. Багиров [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – № 1. – С. 7-10.
191. Хорошилов, И.Е. Значение открытий А.М. Уголева для развития энтерального и парентерального питания / И.Е. Хорошилов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 2. – С. 14-17.
192. Хохлачева, Н.А. Возрастные и гендерные особенности развития желчнокаменной болезни / Н.А. Хохлачева, Н.Н. Сергеева, Я.М. Вахрушев // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – № 1 (27). – С. 34-39.
193. Хохлачева, Н.А. Изучение распространенности желчнокаменной болезни на основе прогностических исследований заболеваний гепатобилиарной системы / Н.А. Хохлачева, А.Ю. Горбунов, Я.М. Вахрушев // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84. – № 2. – С. 45-49.
194. Хохлачева, Н.А. Пути повышения эффективности диспансеризации больных ранней стадией ЖКБ / Н.А. Хохлачева, Е.В. Сучкова, Я.М. Вахрушев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 6. – С. 15-20.
195. Циммерман, Я.С. Современные представления о механизмах камнеобразования в желчном пузыре и место билиарного сладжа в этом процессе / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2010. – № 5. – С. 13-19.
196. Циммерман, Я.С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2013. – № 1. – С. 4-10.

197. Черетаев, И.В. Изменение белкового и липидного метаболизма при желчнокаменной болезни / И.В. Черетаев, В.А. Никольская, А.В. Чайка // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2015. – № 2 (67). – С. 191-206.
198. Чернин, В.В. Симбионтное пищеварение человека / В.В. Чернин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология (Материалы пленума Научного общества гастроэнтерологов России и межрегиональной научно-практической конференции, 18-19 февраля 2016 г., Москва). – 2016. – № 126 (2). – С. 115.
199. Шендеров, Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б.А. Шендеров. – М.: ГРАНТЬ, 1998. – Т. 1. – 288 с.
200. Шептулин, А.А. Синдром мальабсорбции: клиника, диагностика и лечение / А.А. Шептулин // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3. – № 6. – С. 267-269.
201. Ших, Е.В. Взаимодействие железа и кальция / Е.В. Ших // РМЖ. – 2006. – № 4. – С. 274.
202. Шульпекова, Ю.О. Дисфункция желчного пузыря и применение ферментных препаратов, содержащих желчь, в ее комплексном лечении / Ю.О. Шульпекова // РМЖ. – 2011. – № 5. – С. 293-298.
203. Afdhal, N.H. Cholesterol crystal nucleation: a decade-long search for the missing link in gallstone pathogenesis / N.H. Afdhal, B.F. Smith // Hepatology. – 1990. – Vol. 11. – № 4. – P. 699-702.
204. Bacterial biofilm within diseased pancreatic and biliary tracts / A. Swidsinski [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 388-395.
205. Bellot, P. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications / P. Bellot, R. Francés, J. Such // Liver International. – 2013. – Vol. 33. – № 1. – P. 31-39.
206. Biliary sludge: the sluggish gallbladder / P. Pazzi [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2003. – Vol. 35. – № 3. – P. 39-45.

207. Bohm, M. Diagnosis and management of small intestinal bacterial overgrowth / M. Bohm, R.M. Siwec, J.M. Wo // *Nutrition in Clinical Practice*. – 2013. – Vol. 28. – № 3. – P. 289-299.
208. Breath test for differential diagnosis between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel disease: an observation on non-absorbable antibiotics / I. Esposito [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 6016-6021.
209. Burkitt, M.D. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors / M.D. Burkitt, A. Varro, D.M. Pritchard // *World J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – № 1. – P. 1-16.
210. Buser, K.B. Endoscopically obtained bile aspirate is an accurate adjunct in the diagnosis of symptomatic gallbladder disease / K.B. Buser // *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. – 2010. – Vol. 14. – № 4. – P. 498-501.
211. Cani, P.D. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis / P.D. Cani, N.M. Delzenne // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2007. – Vol. 10. – № 6. – P. 729-734.
212. Çerçi, S.S. Gallbladder Function and Dynamics of Bile Flow in Asymptomatic Gallstone Disease / S.S. Çerçi, F.M. Özbek, C. Çerçi // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 15. – № 22. – P. 2763-2767.
213. Chang, Y. Insulin resistance is associated with gallstones even in non-obese, non-diabetic Korean men / Y. Chang, E. Sung, S. Ryu // *J. Korean Med. Sci.* – 2008. – Vol. 23. – № 4. – P. 644-650.
214. Classification of Malabsorption syndromes / M. Montalto [et al.] // *Dig. Dis.* – 2008. – Vol. 26. – P. 104-111.
215. Cojocaru, C. Metabolic profile of patients with cholesterol gallstone disease / C. Cojocaru, G.I. Pandele // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. – 2010. – Vol. 114. – № 3. – P. 677-682.
216. Conjugated bile acid replacement therapy in short bowel syndrome patients with a residual colon / C. Kapral [et al.] // *Z Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 42. – P. 583-589.

217. Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis / P. Portincasa [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47. – P. 2112-2126.
218. Corradini, S.G. Impaired Human Gallbladder Lipid Absorption in Cholesterol Gallstone Disease and Its Effect on Cholesterol Solubility in Bile / S.G. Corradini, W. Elisei, L. Giovannelli // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 118. – № 5. – P. 912-920.
219. Couco, L. Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin / L. Couco, M. Salvagnini // *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. – 2006. – Vol. 52. – P. 89-95.
220. Dethlefsen, L. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease / L. Dethlefsen, M. McFall-Ngai, D.A. Relman // *Nature*. – 2007. – Vol. 449. – P. 811-818.
221. Digestive and liver diseases statistics, 2004 / M.W. Russo [et al.] // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126. – № 5. – P. 1448-1453.
222. Distinct lipid a moieties contribute to pathogen-induced site-specific vascular inflammation / C. Slocum [et al.] // *Journal Plos pathogen*. – 2014. – Vol. 10. – № 7.
223. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole / M. Fried [et al.] // *Gut*. – 1994. – Vol. 35. – P. 23-26.
224. Effect of gallbladder hypomotility on cholesterol crystallization and growth in CCK-deficient mice / H.H. Wang [et al.] // *Biochim Biophys Acta*. – 2010. – Vol. 1801. – № 2. – P.138-146.
225. Endoscopic ultrasound-guided FNA biopsy of bile duct and gallbladder: analysis of 53 cases / R.S. Meara [et al.] // *Cytopathology*. – 2006. – Vol. 17. – № 1. – P. 42-49.
226. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men / J. Amar [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2008. – Vol. 87. – № 5. – P. 1219-1223.
227. Gallstone prevalence in Germany: the Ulm Gallbladder Stone Study / W. GaKratzer [et al.] // *Dig. Dis. Sci*. – 2008. – Vol. 43. – № 6. – P. 1285-1291.

228. Gastrin-releasing peptide stimulates cholecystokinin secretion in perfused rat duodenum / I. Nakano [et al.] // *Regulatory Peptides*. – 1988. – Vol. 23. – № 2. – P. 153-159.
229. Gender and metabolic differences of gallstone diseases / H. Sun [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2009. – Vol. 15. – № 15. – P. 1886-1891.
230. Güçlü, M. Ultrasonographic evaluation of gallbladder functions in patients with irritable bowel syndrome / M. Güçlü // *J. Gastroenterol. Hepatol*. – 2006. – Vol. 21. – № 8. – P. 1309-1312.
231. H<sub>2</sub> breath testing for small intestinal bacterial overgrowth / A. Parodi [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther*. – 2009. – Vol. 29. – № 1. – P. 18-22.
232. Hakansson, A. Gut Microbiota and Inflammation / A. Hakansson, G. Molin // *Nutrients*. – 2011. – Vol. 3. – P. 637-682.
233. Haldestam, I. Incidence of and potential risk factors for gallstone disease in a general population sample / I. Haldestam, E. Kullman, K. Borch // *Br J Surg*. – 2009. – Vol. 96. – № 11. – P. 1315-1322.
234. Hofmann, A.F. The Continuing Importance of Bile Acids in Liver and Intestinal Disease / A.F. Hofmann // *Archive Internal Medicine*. – 1999. – Vol. 159. – P. 2647-2658.
235. Husebye, E. The Pathogenesis of Gastrointestinal Bacterial Overgrowth / E. Husebye // *Chemotherapy*. – 2005. – Vol. 51. – № 1. – P. 1-22.
236. Iebba, V. Gut microbiota and the immune system: an intimate partnership in health and disease / V. Iebba, M. Nicoletti, S. Schippa // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. – 2012. – Vol. 25. – № 4. – P. 823-833.
237. Implementation and interpretation of hydrogen breath tests / A. Eisenmann [et al.] // *Journal of Breath Research*. – 2008. – Vol. 2. – № 4. – P. 1-9.
238. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy / C.W. Ko [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – № 41. – P. 359-365.



239. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice / C. Zhang [et al.] // *ISME J.* – 2010. – Vol. 4. – P. 232-241.
240. Jain, R. Biliary sludge: When should it not be ignored? / R. Jain // *Current treatment options in gastroenterology.* – 2004. – Vol. 7. – № 2. – P. 105-109.
241. Jejunal bacterial flora and deconjugation of bile acids / K. Fukushima [et al.] // *Int. J. Food Microbiol.* – 1998. – Vol. 40. – № 1-2. – P. 39-44.
242. Jonkers, I.J. Gall bladder dysmotility: a risk factor for gall stone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil / I.J. Jonkers // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – № 1. – P. 109-115.
243. Jungst, C. Gallstone disease: Microlithiasis and sludge / C. Jungst, G.A. Kullak-Ublick, D. Jungst // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 20. – № 6. – P. 1053-1062.
244. Ko, C.W. Biliary sludge is formed by modification of hepatic bile by the gallbladder mucosa / C.W. Ko, S.J. Schulte, S.P. Lee // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 672-678.
245. Lammert, F. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy / F. Lammert, J.F. Miquel // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – № 1. – P. 124-135.
246. Laukoetter, M.G. Role of the intestinal barrier in inflammatory bowel disease / M.G. Laukoetter, P. Nava, A. Nusrat // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 401-407.
247. Ledochowski, M. Hydrogen Breath tests. 1<sup>st</sup> Edition / M. Ledochowski, E. Ledochowski, A. Eisenmann. – Innsbruck: Akademie, 2008. – 59 p.
248. Lefkowitz, J.H. Hepatobiliary pathology / J.H. Lefkowitz // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 19. – P. 185-193.
249. Leser, T.D. Better living through microbial action: the benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host / T.D. Leser // *Environ. Microbiol.* – 2009. – Vol. 11. – P. 2194-2206.

250. Levin, R.J. The effect of the thyroid gland on intestinal absorption of hexoses / R.J. Levin, D.H. Smyth // *J. Physiol.* – 1963. – Vol. 169. – P. 755-769.
251. Ligny, G. New interpretation of oral hyperglycemia tests in diseases of the small intestine / G. Ligny, R. Cattan // *Arch Mal Appar Dig Mal Nutr.* – 1963. – Vol. 52. – P. 317-329.
252. Macpherson, A.J. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria / A.J. Macpherson, T. Uhr // *Science.* – 2004. – Vol. 303. – P. 1662-1665.
253. Marin, J.G. Intestinal Bile Acid Physiology and Pathophysiology / J.G. Marin // *World Journal of Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 14. – № 37. – P. 5630-5640.
254. Marschall, H.U. Gallstone disease / H.U. Marschall, C. Einarsson // *Journal of Internal Medicine.* – 2007. – Vol. 261. – № 6. – P. 529-542.
255. McCall, J. Biliary Colic and Complications from Gallstones / J. McCall, M. Cohen // *Best Practice Journal.* – 2014. – Vol. 61. – P. 29-35.
256. Moseley, R.H. Liver and biliary tract / R.H. Moseley // *Curr Opin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 19. – P. 181-184.
257. Nightingale, J. Hepatobiliary, renal and bone complications of intestinal failure / J. Nightingale // *Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 17. – № 6. – P. 907-929.
258. Nonalcoholic fatty liver disease in patients investigated for elevated liver enzymes / K. Kichian [et al.] // *Clin. Invest. Med.* – 2009. – Vol. 4. – P. 199-200.
259. О'Нара, А.М. Кишечная микрофлора: анализ терапевтического потенциала / А.М. О'Нара, F. Shanahan / *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.* – 2008. – Т. 1. – № 4. – С. 236-247.
260. Pharmacology of bile acids and their derivatives: absorption promoters and therapeutic agents / M. Mikov [et al.] // *Eur. J. Drug. Pharmacokinet.* – 2006. – Vol. 31. – № 3. – P. 237-251.
261. Quera, P.R. Small intestinal bacterial overgrowth / P.R. Quera, E.M. Quigley, S.A.M. Madrid // *Revista Medica de Chile.* – 2005. – Vol. 133. – P. 1361-1370.

262. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor / T. Inagaki [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2006. – Vol. 103. – P. 3920-3925.
263. Riordan, S.M. The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis / S.M. Riordan, R. Williams // *J. Hepatology*. – 2006. – Vol. 45. – № 5. – P. 744-757.
264. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation / P. Lefebvre [et al.] // *Physiol Rev*. – 2009. – Vol. 89. – № 1. – P. 147-191.
265. Role of ultrasound screening for gallbladder disease in pretransplant patients / M. Meka [et al.] // *Am. Surg*. – 2008. – Vol. 74. – № 9. – P. 832-833.
266. Schirmer, B.D. Cholelithiasis and cholecystitis / B.D. Schirmer, K.L. Winters, R.F. Edlich // *J. Long Term Eff. Med. Implants*. – 2005. – Vol. 15. – № 3. – P. 329-338.
267. Shaffer, E.A. Epidemiology and Risk Factors for Gallstone Disease: Has the Paradigm Changed in the 21st Century? / E.A. Shaffer // *Current Gastroenterology Reports*. – 2005. – Vol. 7. – P. 132-140.
268. Shaffer, E.A. Gallstone Disease: From Dyspepsia to Biliary Complications / E.A. Shaffer // *JCOM*. – 2009. – Vol. 16. – № 1. – P. 37-46.
269. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / J. Bures [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 16. – P. 2978-2990.
270. Small intestinal bacterial overgrowth: Diagnosis and treatment / A. Gasbarrini [et al.] // *Digestive Diseases*. – 2007. – Vol. 25. – № 3. – P. 237-240.
271. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with Rifaximin / S. Peralta [et al.] // *World J. Gastroenterol*. – 2009. – Vol. 15. – P. 2628-2631.
272. Stinton, L.M. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer / L.M. Stinton, E.A. Shaffer // *Gut and Liver*. – 2012. – Vol. 6. – № 2. – P. 172-187.
273. Susceptibility to obesity and gallbladder stasis produced by a protein- and fat-enriched diet in male mice compared with female mice / K. Miyasaka [et al.] // *Nutr. Metab. (Lond)*. – 2007. – Vol. 4. – P. 14.

274. The gallstone story: pathogenesis and epidemiology / N. Bajwa [et al.] // *Practical Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 4. – P. 11-23.
275. Venneman, N.G. Pathogenesis of Gallstones / N.G. Venneman, K.J. Erpecum // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 2010. – Vol. 39. – P. 171-183.
276. Weikert, C. Presence of gallstones or kidney stones and risk of type 2 diabetes / C. Weikert, S. Weikert, M.B. Schulze // *Am. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 171. – № 4. – P. 447-454.
277. Zoetendal, E.G. A microbial world within us / E.G. Zoetendal, E.E. Vaughan, W.M. de Vos // *Mol Microbiol.* – 2006. – Vol. 59. – P. 1639-1650.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АлТ – аланинаминотрансфераза

АсТ – аспартатаминотрансфераза

БС – билиарный сладж

ГБС – гепатобилиарная система

ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза

ЖК – желчные кислоты

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

СМА – синдром мальабсорбции

T<sub>4</sub> – свободный тироксин

ТТГ – тиреотропный гормон

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГС – фиброгастродуоденоскопия

ХС – холестерин

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭГЦ – энтерогепатическая циркуляция

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

КНТ – коэффициент насыщения трансферрина