

УДК: 616.34-008.314.4

Малов В.И.

ХОЛОГЕННАЯ ДИАРЕЯ: ПРИЧИНЫ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Резюме. Под термином «хологенная диарея» (ХД) клиницисты понимают диарею, возникающую вследствие избыточного поступления желчных кислот (ЖК) в ободочную кишку. Чаще всего это происходит из-за нарушений всасывания желчных кислот в тонкой кишке или быстрого транзита вследствие повышенной моторно-эвакуаторной функции тонкого кишечника. Непосредственными причинами являются болезни тонкой кишки и последствия её резекции, анатомические дефекты, функциональные расстройства и заболевания желчевыделительной системы. В статье подробно освещаются механизмы синтеза, выведения и рециркуляции ЖК, вопросы патогенеза, клинические особенности диагностики и лечения отдельных видов ХД.

Ключевые слова: хологенная диарея, патогенез, диагностика, лечение.

Malov V.I.

HOLOGENNAYA DIARRHEA. CAUSES, DIAGNOSIS AND TREATMENT
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Summary. The term "hologennaya diarrhea" (HD) clinicians understand the diarrhea that occurs due to excess of bile acids (BA) in the colon. Most often this is due to malabsorption of bile acids in the small intestine, or rapid transit due to increased motor-evacuation function of the small intestine. The immediate causes are diseases of the small intestine and the consequences of its resection, anatomical defects, functional disorders and diseases of the biliary system. The article describes in detail the mechanisms of synthesis, excretion and recycling of BA, pathogenesis, clinical features of diagnosis and treatment of certain types of HD.

Keywords: halogens diarrhea, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Диарея представляет собой состояние, которое значительно снижает качество жизни пациентов, а при длительном сохранении может привести к ряду серьёзных осложнений. Под хологенной диареей (ХГ) понимается хроническая диарея, вызываемая избыточным поступлением желчных кислот (ЖК) в ободочную кишку [1]. Чаще всего это происходит из-за нарушений всасывания желчных кислот в тонкой кишке или быстрого транзита вследствие повышенной моторно-эвакуаторной функции тонкого кишечника. Хологенный характер диареи трудно выявляется (её симптомы сочетаются с проявлениями заболеваний, послуживших причиной), в связи с чем часто не находит отражения в диагнозе и особенностях лечения.

С появлением диагностических тестов (в частности, SeHCAT-теста) на хологенную причину диареи стало возможным изучение распространенности этого состояния [2]. Так, по данным исследователей из Великобритании, почти у 1/3 пациентов с диагнозом СРК наблюдается снижение реабсорбции желчных кислот из кишечника. Более 1% популяции страдает идиопатической мальабсорбцией жирных кислот (ЖК), являющейся базовым механизмом возникновения хологенной диареи [3]. Для понимания механизмов развития ХД необходимо иметь представление о физиологических механизмах синтеза, секреции и реабсорбции желчных кислот (см. рис. 1).

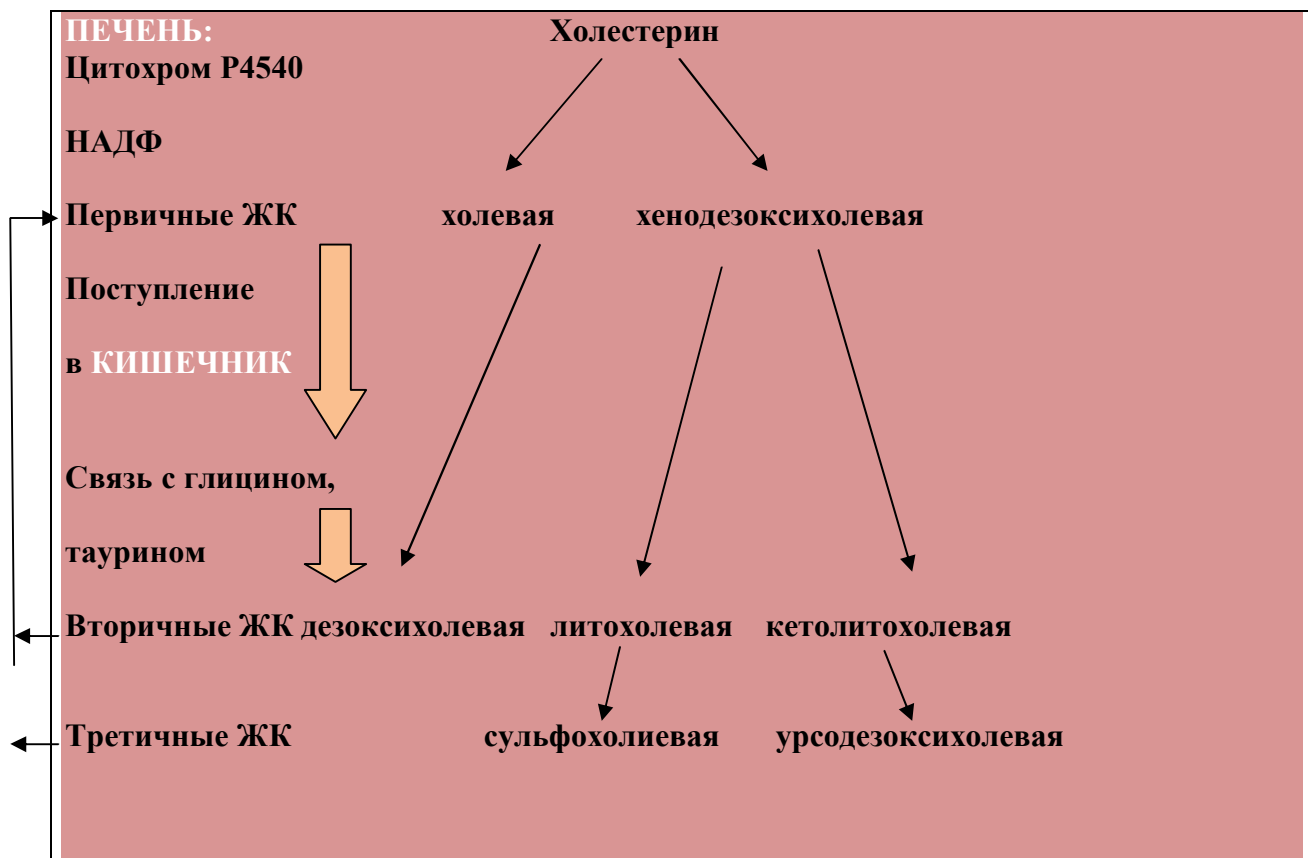


Рис. 1. Печеночно-кишечная циркуляция желчных кислот.

Циркуляция желчных кислот. Первичные ЖК кислоты (холевая и хенодезоксихолевая) синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов. В процессе принимают участие цитохром P₄₅₀ (фермент CYP7A1), НАДФН и аскорбиновая кислота. На синтез ЖК используется 75% образующегося холестерина. Синтезированные ЖК поступают в кишечник, связываются с глицином или таурином и образуют парные конъюгаты: гликопроизводные и тауропроизводные, в соотношении 3:1. Под влиянием микрофлоры кишечника эти желчные кислоты теряют НО-группу и образуются вторичные ЖК: из холевой – дезоксихолевая, а из хенодезоксихолевой – литохолевая и кетолитохолевая. Из последних могут образоваться третичные ЖК (сульфолитохолевая и урсодезоксихолевая соответственно) [4, 5, 6].

После участия в процессе мицеллообразования в тонком кишечнике 95% ЖК активно реабсорбируются в подвздошной кишке, из портальной крови они вновь поступают в клетки печени, затем повторно секретируются в двенадцатиперстную кишку (осуществляется энтерогапатическая циркуляция), а 5% поступает с калом в толстую кишку и выводятся. Количество рециркуляций у человека примерно 5–6 в сутки (до 13). Объем оборачиваемых желчных кислот – 2,8–3,5 г. Около 0,5 г за сутки – выводится с калом. Эта убыль компенсируется синтезом в печени новых желчных кислот.

Причины ХД. Хологеновая диарея обусловлена недостатком, отсутствием либо чрезмерным поступлением желчных кислот в кишечник. Среди наиболее частых причин ХД выделяют [7, 8, 9]:

1. Обширную резекцию тонкой и подвздошной части кишечника.
2. Воспалительные заболевания подвздошной части кишечника, (например, болезнь Крона).
3. Дискинезии – нарушения функций желчевыводящих путей (ЖВП) и желчного пузыря (ЖП). В свою очередь дискинезии делятся на:
 - ✓ гипокинезию – недостаточное выделение желчи из-за снижения сократительной способности желчного пузыря;

- ✓ гиперкинезию – избыточное выделение желчи в кишечник вследствие увеличения моторики желчного пузыря;
- ✓ целиакию ЖП – гипомоторную дискинезию ЖП с полным отсутствием сократительной функции.

4. Анатомическую патологию желчного пузыря.

5. Воспаление желчного пузыря и желчных протоков.

6. Раковые образования кишечника.

7. Холецистэктомию.

Механизмы возникновения ХД. В случае нарушения процесса реабсорбции ЖК (мальабсорбция), образуется их избыток в толстой кишке. Они стимулируют в ней секрецию электролитов и воды, что способствует усилению перистальтики, сокращению времени транзита и развитию диареи. Кроме того, увеличение потерь ЖК с калом по механизму обратной связи стимулирует процесс их синтеза из холестерина в гепатоцитах. К мальабсорбции ЖК и последующей хологенной диарее могут вести ряд болезней.

Различают 3 типа мальабсорбции ЖК [3].

Причиной 1-го типа является патология подвздошной кишки или последствия её резекции. Возникает явно выраженное нарушение эффективной в нормальном состоянии кишечно-печеночной циркуляции желчных солей и вторично развивается ХД [10].

К 2-му типу относят идиопатическую мальабсорбцию ЖК. Большинство исследователей считают причиной мальабсорбции ЖК является генетический дефект их транспортных переносчиков [8]. Некоторые исследователи предполагают, что при этом типе имеет место не мальабсорбция ЖК, а избыток синтеза ЖК вследствие нарушения обратной связи через подвздошно-кишечный гормон, фактор роста фибробластов 19 (FGF19) [10]. Возможно, что поглощение ЖК энтероцитами не позволяет достичь нормального уровня FGF19. Вопрос требует дальнейшего изучения.

3-й тип наблюдается при патологии кишечника, возникающей после холецистэктомии, при панкреатической недостаточности, дискинезии желчевыводящих путей, синдроме избыточного бактериального роста в кишечнике (СИБР) [6, 11, 12]. Следует иметь в виду, что повреждающее действие избытка ЖК на эпителий кишечника зависит не только от их концентрации, но также от конъюгации с химусом и значением pH окружающей среды. Последние два фактора обеспечиваются микрофлорой кишечника [10, 13]. Имеет значение также длительность воздействия ЖК.

Конъюгированные желчные кислоты реализуют своё повреждающее действие при кислых (низких) значениях pH, а неконъюгированные – при pH, равном 5–8. Повышение значений pH в толстой кишке приводит к повышению активности ферментов, приводящих к синтезу дезоксихолевой кислоты, её растворимости и всасыванию. Следствием этого является повышение в крови уровня желчных кислот, холестерина и триглицеридов. Бокаловидные клетки из ткани толстой кишки под действием неконъюгированных ЖК подвергаются апоптозу [14].

При дискинезиях желчного пузыря и после холецистэктомии в патогенез хологенной диареи включается перестройка процессов желчевыделения. Нарушается темп, ритм и объём поступающей в кишечник желчи.

При наличии спазма сфинктера Одди в пищеварительный период нарушается поступление желчи в кишечник, что сопровождается различными проявлениями нарушения пищеварения. Нерегулярное поступление ЖК кислот нарушает энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, переваривание и всасывание жиров, уменьшает бактерицидные свойства дуоденального содержимого, что способствует нарушению микробиоценоза тонкой кишки. [8, 15].

В случае недостаточности сфинктера Одди непрерывное медленное поступление желчи создает благоприятные условия для развития синдрома избыточного бактериального роста и реализации повреждающего действия ЖК на кишечный эпителий [13, 16]. При холецистэктомии у трети пациентов имеют место нарушения функции сфинктера Одди [16].

Характерные клинические особенности хологенной диареи:

– стул частый, водянистый, имеет ярко-желтую или зеленоватую окраску;

- характерна боль в правой подвздошной области при пальпации слепой и восходящей кишок;
- упорное хроническое, но не прогрессирующее течение;
- при колоноскопии обнаруживается наличие желчных кислот в восходящей и слепой кишке (желчь покрывает их стенки).

Диагностика. Кроме клинических особенностей диарейного синдрома и данных обследования пациентов на возможные причины его возникновения, существуют диагностические тесты.

Наиболее точным тестом считается определение увеличения содержания ЖК в кале. В норме это количество должно быть не более 100 мг/г., при ХД – возрастает в несколько раз. К сожалению, методика доступна лишь в немногочисленных научных центрах.

Более доступным является тест с применением ^{75}Se -гомохолитлаурина (SeHCAT-тест). Это соединение подвергается такой же кишечно-печеночной циркуляции, как природные ЖК. Это дает возможность отслеживать их сохранение и потери. SeHCAT-тест может быть поставлен в любом лечебном учреждении, оснащенном гамма-камерой и использующем методы ядерной медицины. Тест удобен, безопасен, но недоступен во многих странах.

Малодоступными являются альтернативный тест определения содержания в крови предшественника желчной кислоты 7- α -гидрокси-4-холестен-3-она (C4) с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения и количественное определение фактора роста фибробластов 19 в плазме и сыворотке человека методом иммуноферментного анализа.

Некоторые врачи пытаются проводить пробный курс лечения секвестрантами желчных кислот с диагностической целью, но поскольку препараты часто плохо переносятся, пациенты прерывают лечение.

Подходы к лечению хологенной диареи.

Лечение хологенной диареи зависит от причин избыточного поступления неконъюгированных кислот в кишечник и возможности их связывания. Особенности диеты также зависят от первичного заболевания. Так, у больных, перенесших обширную резекцию подвздошной кишки, имеет место мальабсорбция ЖК и массивное нарушение всасывания жиров (проявление синдрома короткой кишки). Для таких пациентов назначение диеты с низким содержанием жиров, дополненная среднецепочечными триглицеридами (кокосовое и пальмовое масло) может быть лучшей профилактикой стеатореи и диареи [2].

У пациентов с ХД, возникшей вследствие болезни Крона, микроскопического колита эффективна терапия глюкокортикоидами (преднизолон, будесонид), которая активирует экспрессию апикального натрий-зависимого транспортера желчной кислоты (ASBT). Назначают препараты 5-аминосалициловой кислоты (месалазин, сульфасалазин), цитостатики (азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин) и блокаторы некротизирующего фактора опухоли- α (инфликсимаб).

Больным с мальабсорбцией ЖК, обусловленной синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, необходима антибактериальная терапия. Применяются невсасываемые кишечные антибиотики (рифаксимин) или кишечные антисептики (нитрофуранового ряда – Энтерофурил, Эрсефурил, фторхинолоны и др.). Одновременно и/или последовательно применяются пробиотики и пребиотики (Хилак форте, Линекс, Нормобакт, Лактулоза и др.), лекарственные препараты на основе пищевых волокон (Псиллиум и др.). Применение про- и пребиотиков улучшает метаболизм ЖК, стимулирует регенерацию поврежденных деконъюгированными ЖК эпителиоцитов кишечной стенки [7, 13].

У пациентов с функциональными нарушениями желчевыделительной системы препаратами выбора являются средства, селективно релаксирующие гладкую мускулатуру органов пищеварения (в частности, мебеверин). Он селективен в отношении сфинктера Одди. Мебеверин оказывает нормализующее воздействие также на мускулатуру кишечника, устраняет функциональный дуоденостаз, гиперкинез, спазм, не вызывая при этом развитие нежелательной гипотонии [16].

У больных после холецистэктомии могут быть нарушения пассажа желчи в ДПК, дисфункция сфинктера Одди, избыточный бактериальный рост в кишечнике, прогрессирующая внешнесекреторная панкреатическая недостаточность, синдромы мальдигестии и мальабсорбции, дуоденит и другие патологические нарушения в системе пищеварения, создающие благоприятные условия для развития ХД и требующие коррекции [8, 13, 16].

Диарею, вызванную увеличением количества ЖК в фекалиях, можно лечить секвестрантами желчных кислот (холестирамин, колестипол). Принцип их действия заключается в связывании свободных ЖК, уменьшении их количества в толстой кишке, что уменьшает секреторные процессы в ней. Многие исследователи отмечают высокий уровень терапевтического ответа на секвестранты ЖК. Однако около половины больных, принимающих эти препараты в высоких дозах, считают холестирамин и колестипол плохо переносимыми (часто из-за неприятной текстуры и вкуса порошковой смолы). Следует подбирать оптимальную дозу, наиболее хорошо переносимую конкретным пациентом [2]. К сожалению, в настоящее время эти препараты в России не зарегистрированы.

Могут также применяться вяжущие, обволакивающие средства (смектит диоктаэдрический, аттапулгит и др.) с целью абсорбции избыточного количества ЖК, газов, бактериальных токсинов. Адсорбенты особенно показаны больным с ХД. Полифепан, фильтрум или смекту назначают в межпищеварительный период, 3–4 раза в день. Кроме того, показано назначение желчегонных средств с целью предотвращения асинхронного с пищей поступления желчи в кишечник [11, 12].

Литература:

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. 2018. М.: ГЭОТАР-Медиа: 464 с.
2. Купко Н. Хологенная диарея: подходы к лечению. Рациональная фармакотерапия. 2015. 2 (35): 32–37.
3. Walters J.R., Pattni S.S. Managing bile acid diarrhea. Ther. Adv. Gastroenterol. 2010. 3 (6): 349–357.
4. Chan J., Vandeberg J.L. Hepatobiliary transport and metabolism in health and disease. Clin. Lipidol. 2012. 7 (2): 189–202.
5. Dawson P.A., Karpen S.J. Intestinal transport and metabolism of bile acids. J. Lipid Res. 2015. 56 (6): 1085–1099.
6. Nakanishi Y., Saxena R. Pathophysiology and Diseases of the Proximal Pathways of the Biliary System. Arch. Pathol. Lab. Med. 2015. 139 (7): 858–866.
7. Кушнир И.Э. Синдром диареи: диагностическая и терапевтическая тактика. Ліки України. 2010.7 (143): С. 42–45.
8. Лялюкова Е.А., Ливзан М.А. Дисфункция сфинктера Одди и синдром избыточного бактериального роста в кишечнике. [Электронный ресурс] <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/6525> (27 июня 2018 г.).
9. Осипенко М.Ф., Шрайнер Е.В., Парфенов А.И. Успехи и нерешенные проблемы в изучении целиакии. Терапевтический архив. 2016. 2: 97–100.
10. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Дифференциальная диагностика при диарее. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. 12: 105–110.
11. Парфенов А.И. Четыре варианта патогенеза и терапии диареи. Терапевтический архив. 2015. 12: 5–12.
12. Парфенов А.И. Хологенная диарея. Русский медицинский журнал: болезни органов пищеварения. 2010. 28: 1732–1734.
13. Лоранская И.Д., Зайратьянц О.В., Ахриева Х.М., Мулухова Э.В. Состояние толстой кишки после холецистэктомии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. 8: 59–65.
14. Хологенная диарея [Электронный ресурс] <https://ponosa.net/.../pochemu-byvaet-zhelchnyy-ponos-ili-hologennaya-diareya.html> (27 июня 2018 г.).

15. Крумс Л.М., Парфенов А.И., Губина А.В., [и др.]. Хологенная диарея – вариант постхолецистэктомического синдрома. *Терапевтический архив*. 2013. 2: 32–38.
16. Губергриц Н.Б., Юрьева А.В., Фоменко П.Г. Постхолецистэктомический синдром. Часть I Определение, классификация, патогенез, варианты болевого синдрома. *Сучасна гастроентерологія*. 2006. 2 (28): 70–80.

References:

1. Gastroenterology. National leadership. Short edition. Ed. M.: GEHOTAR-Media: 464 s. in Russian.
2. Kupko N. Bile acid diarrhea: approaches to treatment. *Racional'naya farmakoterapiya*. 2015. 2 (35): 32–37. in Russian.
3. Walters J.R., Pattni S.S. Managing bile acid diarrhea. *Ther. Adv. Gastroenterol*. 2010. 3 (6): 349-357.
4. Chan J., Vandeberg J.L. Hepatobiliary transport and metabolism in health and disease. *Clin. Lipidol*. 2012. 7 (2): 189-202.
5. Dawson P.A., Karpen S.J. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J. Lipid Res*. 2015. 56 (6): 1085–1099.
6. Nakanishi Y., Saxena R. Pathophysiology and Diseases of the Proximal Pathways of the Biliary System. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2015. 139 (7): 858–866.
7. Kushnir I.E.H. Diarrhea syndrome: diagnostic and therapeutic tactics. *Liki Ukraïni*. 2010.7 (143): S. 42–45. in Russian.
8. Lyalyukova E.A., Livzan M.A. The sphincter of Oddi dysfunction and bacterial overgrowth syndrome in the bowel. Available from: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/6525> (27 June 2018). in Russian.
9. Osipenko M. F., SHrajner E.V., Parfenov A.I. Successes and unresolved problems in the study of celiac disease. *Терапевтический архив*. 2016. 2: 97–100. in Russian.
10. Tarasova L.V., Truhan D.I. Differential diagnosis of diarrhea. *EHksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya*. 2015. 12: 105–110. in Russian.
11. Parfenov A.I. Four variants of pathogenesis and therapy of diarrhea. *Терапевтический архив*. 2015. 12: 5–12. in Russian.
12. Parfenov A.I. Bile acid diarrhea. *Russkij medicinskij zhurnal: bolezni organov pishchevareniya*. 2010. 28: 1732–1734. in Russian.
13. Loranskaya I.D., Zajrat'yanc O.V., Ahrieva H.M., Muluхова E.H.V. The condition of the colon after cholecystectomy. *EHksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya*. 2011. 8: 59–65. in Russian.
14. Bile acid diarrhea. Available from: <https://ponosa.net/.../pochemu-byvaet-zhelchnyy-ponos-ili-hologennaya-diareya.html> (27 June 2018). in Russian.
15. Krums L.M., Parfenov A.I., Gubina A.V., [i dr.]. Bile acid diarrhea – variant postcholecystectomy syndrome. *Терапевтический архив*. 2013. 2: 32–38. in Russian.
16. Gubergric N.B., YUr'eva A.V., Fomenko P.G. Postcholecystectomy syndrome. Part I Definition, classification, pathogenesis, variants of pain syndrome. *Suchasna gastroenterologiya*. 2006. 2 (28): 70–80. in Russian.