

**Н.А. Хохлачева*, Н.Н. Глазырина,
А.П. Лукашевич, Я.М. Вахрушев, Т.С. Косарева**

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, Ижевск, Россия

РОЛЬ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**N.A. Hohlacheva*, N.N. Glazyrina, A.P. Lukashevich,
Ja.M. Vahrushev, T.S. Kosareva**

Izhevsk State Medical Academy, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Izhevsk, Russia

THE ROLE OF INTESTINAL MICROFLORA IN THE DEVELOPMENT OF CHOLELITHIASIS (LITERATURE REVIEW)

Резюме

Желчнокаменная болезнь — одно из самых распространенных заболеваний органов пищеварения, которому подвержены все слои населения. В настоящее время желчнокаменная болезнь рассматривается как длительный, многостадийный процесс, при котором периоду камнеобразования предшествуют изменения метаболизма и физико-химических свойств желчи. Однако, среди многочисленных предрасполагающих факторов, недостаточное внимание уделяется роли инфекционного агента в развитии холелитиаза. Проведенный анализ литературных данных показал, что на сегодня известны различные механизмы содействия энтерального избыточного бактериального роста развитию холелитиаза. Во-первых, при избыточном бактериальном росте дуодено-билиарный рефлюкс приводит к инфицированию билиарного тракта и развитию воспалительного процесса в желчном пузыре. Вещества, возникающие при воспалительном процессе (белки, слизь, слущенный эпителий) являются матрицей, на которой формируется желчный камень. Во-вторых, существенная роль дисбиоза прослеживается в нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Изменение соотношения конъюгированных и деконъюгированных желчных кислот способствует формированию литогенной желчи. В-третьих, избыточный бактериальный рост приводит к эндотоксинемии, что оказывает повреждающее воздействие на метаболизм желчных кислот в печени. Наконец, в определенной зависимости от микробиоты находится пищеварительная и всасывательная функции тонкой кишки, однако участие этого канала в холелитиазе требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, избыточный бактериальный рост, аритмия кишечника, эндотоксинемия

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 23.09.2019 г.

Принята к публикации 15.11.2019 г.

Для цитирования: Хохлачева Н.А., Глазырина Н.Н., Лукашевич А.П. и др. РОЛЬ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(1): 31-37. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-31-37

Abstract

Cholelithiasis is one of the most common diseases of the digestive system, which affects all segments of the population. Currently, cholelithiasis is considered as a long, multi-stage process in which the period of stone formation is preceded by changes in metabolism and physical and chemical properties of bile. However, among the many contributing factors, insufficient attention is paid to the role of the infectious factor in the development of cholelithiasis. The analysis of the literature data showed that today there are various mechanisms for promoting ob development of cholelithiasis by excess enteral bacterial growth. First, with excessive bacterial growth, duodeno-biliary reflux leads to infection of the biliary tract and the development of inflammation in the gallbladder. Substances that occur during the inflammatory process (proteins, mucus, exfoliated epithelium)

*Контакты: Наталья Александровна Хохлачева, e-mail: stoxel@yandex.ru

* Contacts: Natalya A. Hohlacheva, e-mail: stoxel@yandex.ru

are the matrix on which the gallstone is formed. Secondly, the role of dysbiosis in violation of enterohepatic circulation of bile acids is essential. The change in the ratio of conjugated and deconjugated bile acids contributes to the formation of lithogenic bile. Third, excessive bacterial growth leads to endotoxemia, which has a damaging effect on the metabolism of bile acids in the liver. Finally, in a certain dependence on the microbiota is the digestive and suction functions of the small intestine, but the participation of this channel in cholelithiasis requires further research.

Key words: *gallstone disease, enterohepatic circulation of bile acids, excessive bacterial growth, intestinal arrhythmia, endotoxemia*

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of Funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 23.09.2019

Accepted for publication on 15.11.2019

For citation: Hohlacheva N.A., Glazyrina N.N., Lukashevich A.P. et al. THE ROLE OF INTESTINAL MICROFLORA IN THE DEVELOPMENT OF CHOLELITHIASIS (LITERATURE REVIEW). The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(1): 31-37. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-31-37

ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ЖК — желчные кислоты, ЭГЦ ЖК — enterohepatic circulation of bile acids, ИБР — избыточный бактериальный рост

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — одно из самых распространенных заболеваний органов пищеварения, которому подвержены все слои населения [1, 2]. Частота встречаемости ЖКБ в разных странах (регионах мира) составляет 10-15%, в России — колеблется в пределах 3-12% с заметной половой и возрастной разницей [3]. В настоящее время ЖКБ рассматривается как длительный, многостадийный процесс, при котором периоду камнеобразования предшествуют изменения метаболизма и физико-химических свойств желчи. Однако, среди многочисленных способствующих факторов недостаточное внимание уделяется роли инфекционного агента в развитии холелитиаза.

Данные исследований контаминации билиарного тракта микрофлорой при ЖКБ

Инфицирование желчных путей чаще всего происходит энтерально вследствие недостаточности сфинктерных структур билиарного тракта с одной стороны, и избыточного бактериального роста в тонком кишечнике с другой стороны [4].

Избыточный рост условно-патогенных бактерий в кишечнике, диссеминация их в организме на фоне снижения барьерных и других защитных факторов приводит к попаданию агентов в желчевыводящие пути и развитию воспалительного процесса. Условно-патогенные энтеробактерии колонизируют желчевыводящие пути вследствие транслокации из толстого кишечника на фоне дисбиотических нарушений [5]. При этом чувствительные к желчи микроорганизмы погибают, а устойчивые обретают способность колонизировать соответствующий биотоп с развитием инфекционно-воспалительного процесса [6].

Установлено, что желчь, стенка желчного пузыря и желчные конкременты у больных различными клиническими формами ЖКБ инфицированы преимущественно микрофлорой, характерной для кишечника. Среди микроорганизмов, выделяемых из желчного пузыря больных холециститом и ЖКБ, ведущее

место занимают условно-патогенные энтеробактерии, кишечная палочка, стрептококк, стафилококк, брюшнотифозная палочка, простейшие микроорганизмы (лямблии) [7]. При этом наблюдается значительное превалирование аэробной флоры над анаэробной. Наиболее выражена антибактериальная активность желчи и желчных кислот в отношении анаэробов (бактероиды, клостридии, лактобациллы), а также грамположительных кокков (пневмококки, стафилококки). Грамотрицательные микроорганизмы менее подвержены их действию (сальмонеллы, шигеллы, кишечная палочка) [6].

У больных с повышенным риском камнеобразования в желчном пузыре и при ЖКБ по результатам изучения короткоцепочечных жирных кислот в кале было выявлено изменение качественного состава микрофлоры, выражающееся в повышении активности тех родов микроорганизмов, которые задействованы в 7-альфа-дегидроксировании желчных кислот, а именно аэробных микроорганизмов (в частности, *Escherichia coli*, (*E. coli*, кишечная палочка) и т.д.) и анаэробов (некоторых штаммов родов бактероидов, клостридий, эубактерий).

В.А. Гриценко с соавт. (2002) [8], изучив проблему внекишечных эшерихиозов, указывают, что при различных вариантах холецистита (флегмонозный, гангренозный, калькулезный) из желчи и желчного пузыря *E. coli* выделяется в 30-60% случаев. Именно эшерихии часто провоцируют развитие гнойно-воспалительных осложнений после холецистэктомии. Основным механизмом диссеминации *E. coli* в организме и инфицирования печени и желчного пузыря — это транслокация из кишечника в лимфокровенную систему. В литературе имеются данные о том, что подобный процесс бактериальной транслокации возможен и для других кишечных микроорганизмов — энтеробактерий (клебсиеллы, серрации), псевдомонад, стафилококков, энтерококков и др. [6]. Выраженная резистентность к желчи у штаммов *E. coli*, выделенных при холециститах, является адаптивной реакцией, развившейся в результате длительного контакта с желчью. Относительно высокий

уровень устойчивости проявили копроштаммы *E. coli*, полученные при дисбактериозе кишечника, что обусловлено функционированием «порочного круга», когда бактерии из кишечника мигрируют в портальные вены, попадают в печень, затем в желчные протоки, взаимодействуют с желчью и с ней вновь попадают в кишечник [8].

В подавляющем большинстве источников литературы приводятся данные о том, что при холецистите, вне зависимости от характера поражения, бактериоохолія обусловлена главным образом энтеробактериями, среди которых на долю кишечной палочки приходится 30-57%. Кроме эшерихий билиарные культуры могут быть представлены другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella* (1-10%), *Proteus* (7-8%), *Enterobacter* (9,2%) и др. — в сумме до 75%. На долю энтерококков в среднем приходится от 10 до 27%, стафилококков — от 9,7 до 16,25%, стрептококков — от 7,3 до 12,5%. Реже встречаются псевдомонады, дрожжеподобные грибы [9].

Данные литературных источников [9, 10] свидетельствуют о преобладании в желчи у больных с патологией гепатобилиарной зоны бактерий кишечной группы, хотя имеются и другие результаты. Например, работа К.И. Савицкой с соавт. (2003) [11], где были представлены данные о выделении из желчи больных хроническим панкреатитом грамположительной кокковой флоры в 70% случаев.

Согласно результатам большинства бактериологических анализов желчи, проведенных по поводу ЖКБ, на втором месте после энтеробактерий выявляются микробы рода *Enterococcus* [9], являющиеся представителями нормальной микрофлоры пищеварительного тракта человека.

Среди культур строгих анаэробов, полученных из желчи, преобладают неспорообразующие виды (89%), а в 11% случаев — клостридии [6]. Среди анаэробных биликультур чаще определяется представители семейства *Bacteroidaceae*, в 25% случаев представлены *Bacteroides fragilis* (*B. Fragilis*). Доля анаэробных кокков (пептококки, пептострептококки и анаэробные стрептококки) тоже может быть весомой при данной патологии, и составляет 21,4% от всех анаэробных штаммов.

Желчь может быть одним из факторов, регулирующим микробный состав в желчном пузыре, протоках, кишечнике, и таким образом, формирующим определенную микроэкологию пищеварительного тракта [3]. А.В. Вальшев с соавт. (1996) [5] выявили идентичность возбудителей, выделенных из фекалий и желчи в 74% случаев, и наличие факторов персистенции (антилизоцимного, антиинтерферонового и антикомплементарного признаков) у изолируемых штаммов бактерий при дисбиозе кишечника и заболеваний желчевыводящих путей. Это подтверждает ведущую роль кишечного микробиоценоза в возникновении воспалительных процессов в гепатобилиарной системе и, как следствие, формировании литогенной желчи [12].

Участие микрофлоры в нарушении энтеро-гепатической циркуляции желчных кислот

Основной компонент желчи — первичные желчные кислоты (ЖК) (холевая и хенодезоксихолевая), которые синтезируются в гепатоцитах из холестерина с участием фермента холестерин-7 α -гидроксилазы. Попадая в подвздошную кишку, примерно 85-90% первичных ЖК с участием кишечной микробиоты деконъюгируются, всасываются и по воротной вене транспортируются в гепатоциты, где вновь конъюгируются и включаются в состав желчи [1, 13]. Установлено, что в этом процессе участвуют бактериоиды и лактобациллы [14]. Приблизительно 5-10% не всосавшихся первичных ЖК попадает в толстую кишку, где под влиянием бактериальной 7 α -дегидроксилазы грамположительных анаэробных бактерий (эубактерии и клостридии) образуются вторичные гидрофобные ЖК (дезоксихолевая и литохолевая), которые всасываются, попадают в печень и вновь подвергаются конъюгации в гепатоцитах. У пациентов с ЖКБ увеличено время транзита по кишечнику, что усиливает образование дезоксихолевой кислоты в результате бактериального метаболизма. Повышенная концентрация вторичных ЖК в желчном пузыре оказывает литогенный эффект.

Большое значение в развитии холелитиаза при дается нарушению энтеро-гепатической циркуляции желчных кислот (ЭГЦ ЖК) [15, 16]. У больных ЖКБ и хроническим бескаменным холециститом отмечено нарушение ЭГЦ ЖК, проявляющееся изменением обмена холевой кислоты, холестерина и фосфолипидов. Это происходит за счет повышения активности анаэробных микроорганизмов, принимающих участие в 7-альфа-дегидроксилировании ЖК [17]. У пациентов с ЖКБ выявляется большее количество бактерий и 7-дегидроксилазной активности в кишечной аспирате из подвздошной кишки в сочетании с более высоким рН в толстой кишке и увеличенным временем транзита по тонкой и толстой кишкам. 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 [18-20]. Важное значение в нарушении ЭГЦ ЖК принадлежит ускорению времени кишечного пассажа, что приводит к увеличению выведения ЖК с калом и снижению их всасывания [21].

С другой стороны, есть сведения, что уменьшение ЖК снижает антибактериальные свойства желчи [22]. Это содействует активизации условно-патогенных микроорганизмов и развитию избыточного бактериального роста (ИБР) в кишечнике. Но частота и особенности возникновения ИБР, а также кишечного дисбиоза при ЖКБ остаются изученными недостаточно. К настоящему времени накоплены

данные о том, что микрофлора кишечника способна осуществлять биотрансформацию ЖК, холестерина и стероидных гормонов в различные метаболиты в процессе ЭПЦ [23].

Особый отпечаток на течение ЖКБ накладывает хроническая билиарная недостаточность, приводящая к избыточному росту бактерий и преждевременной деконъюгации ЖК, которые повреждают слизистую тонкой и даже толстой кишки. Воспалительный процесс в слизистой тонкой кишки приводит к нарушениям ЭПЦ ЖК, при этом билиарная недостаточность усугубляется. В физиологических условиях стерильность желчи обеспечивается антибактериальным эффектом ЖК. При хронической билиарной недостаточности, особенно при сочетании ее со сниженной концентрационной и эвакуаторной функцией желчного пузыря и дисфункцией сфинктера Одди, создаются условия для снижения антибактериальных свойств желчи. При стадии формирования билиарного сладжа билиарная недостаточность выявляется в 91,7% случаев (из них в 54,5% — легкой, а в 45,5% — средней степени) [49].

Снижение антибактериальных свойств желчи неминуемо создает благоприятные условия для развития ИБР в тонкой кишке. Более выраженные изменения в микрофлоре тонкой кишки происходят при холецистолитиазе. Ввиду снижения защитной функции желчного пузыря, выражающейся в бактерицидном действии желчи, в кишечнике больного ЖКБ происходит избыточный бактериальный рост, при этом уменьшается количество представителей облигатной кишечной нормофлоры и происходит её замещение условно-патогенными бактериями. В биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных ЖКБ обнаруживаются признаки активации условно-патогенной микрофлоры с выделением до 28 различных родов микроорганизмов. При этом доминируют гемолитические стафилококки (53%), бактерии семейства Enterobacteriaceae (69%), грибы рода *Candida* (49%), бактериоиды (47%) в количестве 3,3-5,2 Ig КОЕ/г в сочетании 2-7 культур [49].

Как показали проведенные исследования Вахрушева Я.М. и соавт. (2017) [24], при биохимическом исследовании желчи выявлено достоверное уменьшение концентрации ЖК в пузырной и печеночной порциях желчи у больных ЖКБ по сравнению с контролем. Также у больных ЖКБ выявлена тенденция к увеличению концентрации холестерина и достоверное снижение холатохолестеринового коэффициента как в пузырной, так и в печеночной порциях желчи. При изучении отдельных фракций ЖК у больных ЖКБ отмечено снижение свободных (холевой, хенодезоксихолевой, дезоксихолевой) и увеличение конъюгированных (гликохолевой, гликодезоксихолевой, таурохолевой, тауродезоксихолевой, урсодезоксихолевой) ЖК в порциях «В» и «С» желчи в сравнении с контролем. Нарушение баланса свободных и конъюгированных ЖК приводит к развитию коллоидной нестабильности желчи, являющейся предпосылкой

развития холелитиаза. При исследовании этими же авторами суммарного содержания ЖК в крови по результатам масс-спектрометрии отмечено его снижение у больных ЖКБ в сравнении с контролем. При этом отмечены разнонаправленные нарушения спектра ЖК. Так, хенодезоксихолевая и дезоксихолевая кислоты были снижены, а урсодезоксихолевая, гликохолевая, гликодезоксихолевая, таурохолевая и тауродезоксихолевая кислоты — повышены.

Синтез ЖК из холестерина происходит в гепатоците и включает 17 различных ферментов, которые располагаются в цитозоле, эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях и пероксисомах [25]. Необходимо учитывать, что на синтез ЖК влияют не только состояние печени и сами ЖК, которые могут по принципу отрицательной обратной связи способствовать увеличению или уменьшению их содержания, так и холестерин, гормоны щитовидной железы, глюкокортикоиды, инсулин, циркадные ритмы [43,25,26]. Активно в поддержании гомеостаза ЖК участвует тонкая кишка путем синтеза энтероцитами фактора роста фибробластов-15, который регулирует ряд ферментов, ответственных за синтез ЖК [43].

Изменение состава ЖК в крови может быть связано с повышением всасывания ЖК в проксимальном отделе тонкой кишки. У больных предкаменной стадией ЖКБ ИБР приводит к нарушению нормального всасывания ЖК в дистальном отделе подвздошной кишки. Характерна при этом преждевременная деконъюгация и всасывание ЖК [27, 28]. На фоне ИБР наблюдается уменьшение свободных и увеличение конъюгированных ЖК в желчи. Кроме того, ИБР может служить первоначальным звеном в механизме бактериальной транслокации [29]. Имеются микроорганизмы, которые более предрасположены к транслокации ввиду их лучшей способности к адгезии к кишечному эпителию (кишечная палочка, клебсиеллы, энтерококки). Эта бактериальная флора способна проникать даже через гистологически нормальную слизистую оболочку кишечной стенки, попадая затем в гепатобилиарную систему. Можно полагать, что выявляемый ИБР у большинства больных предкаменной стадией ЖКБ может явиться источником бактериоохолитии, а бактериальная колонизация внепеченочных желчных путей способствует желчному камнеобразованию [30].

В процессе деконъюгации ЖК в дистальном отделе подвздошной и проксимальном отделе толстой кишки участвуют ферменты лактобацилл и бактериоидов [31]. У 100% больных ЖКБ при посеве кала выявляется дисбиоз кишечника, при этом у большинства больных (91%) отмечаются различные варианты сочетанного нарушения микрофлоры толстой кишки. В большей степени отмечено снижение количества лактобактерий менее 107 КОЕ/г у 40,9% больных предкаменной стадией ЖКБ. Также выявлено увеличение доли лактозонегативных и гемолитических кишечных палочек (до 28,6% и 18,2% соответственно) на фоне уменьшения полноценных кишечных

палочек (у 31,8% больных). Следовательно, на фоне ИБР и толстокишечного дисбиоза происходят существенные изменения в деконъюгации ЖК, что приводит к нарушению соотношения конъюгированных и деконъюгированных ЖК в желчи и крови. Нарушение ЭГЦ приводит к снижению содержания ЖК в кишечнике. Развивается синдром мальабсорбции, нарушается состав кишечной микрофлоры, образуется в избытке этанол, органические кислоты, снижается рН химуса и усиливается деконъюгация ЖК. Следствием является прогрессирование ИБР, образование повышенного количества эндотоксинов, поступление их в печень и развитие системного воспаления [32]. То есть, дисбиоз приводит к нарушению ЭГЦ ЖК, а снижение поступления ЖК в кишечнике усугубляет дисбиоз.

Таким образом, тонкая кишка является важным звеном в нарушении ЭГЦ ЖК. Увеличение всасывания преждевременно деконъюгированных ЖК в проксимальном отделе тонкой кишки ускоряет время возврата ЖК в печень, в результате чего уменьшается их синтез в гепатоцитах и экскреция в желчь. Вследствие ИБР 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.

Влияние микрофлоры на развитие аритмии кишечника

По литературным данным, кишечная брадиаритмия присутствует у 90% больных ЖКБ [31]. Частый холециститиаз при кишечной патологии даже позволил некоторым авторам считать ЖКБ «кишечным» заболеванием. Исследованиями показано, что у больных ЖКБ нарушено опорожнение кишечника в виде кишечной брадиаритмии, в отличие от регулярного кишечного ритма, соответствующего 7 дням в неделю с ежедневным стулом. Кишечная брадиаритмия встречается в 2 раза чаще, чем ожирение [27]. Кишечная брадиаритмия наступает на фоне нарушения микробиоценоза толстой кишки в виде уменьшения содержания анаэробного компонента (бифидо-, лактобактерий), кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами, энтерококков; повышения содержания условно-патогенных микроорганизмов (клебсиеллы, энтеробактерии) [30].

В исследованиях с использованием водородных дыхательных тестов с лактулозой у большинства пациентов с ЖКБ был выявлен дисбиоз толстой кишки [24]. 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 вса-

сывания нутриентов, способствует конкурентному взаимодействию с представителями нормальной микрофлоры за участие в процессах ферментации и усвоения питательных веществ, поступающих с пищей. При увеличении выраженности дисбиоза в большей степени нарушается моторика толстой кишки и функция илеоцекального клапана [10].

Изменение состава и уменьшение количества желчи в просвете кишечника при дисфункции желчного пузыря сопровождаются снижением бактерицидности дуоденального содержимого с избыточным размножением бактерий в двенадцатиперстной и тощей кишке, последующей преждевременной деконъюгацией ЖК и формированием дуоденальной гипертензии [33].

Нарушение кишечного микробиоценоза является причиной эндотоксинемии, что способствует токсическому действию на функцию печени [30, 34] и кишечника, которое проявляется нарушением синтеза ЖК и дистрофическими изменениями в слизистой оболочке, приводящими к нарушению моторной функции и гидролизно-резорбционного процесса [35].

Важным патогенетическим звеном при ИБР, определяющим его клинические проявления, является преждевременная деконъюгация первичных ЖК, осуществляемая тонкокишечной микрофлорой. По данным L. Bala и соавт. (2006), у больных с ИБР средний уровень деконъюгированных ЖК значительно выше по сравнению с лицами, у которых он отсутствовал: 500 мкмоль/л (в диапазоне 40-600) и 10 мкмоль/л (в диапазоне 0-300) соответственно [36]. Деконъюгированные ЖК обладают детергентными свойствами и способны повреждать эпителий слизистой оболочки тонкой кишки. Клинически эти нарушения проявляются креатореей, амилореей и стеатореей [36]. Кроме того, деконъюгированные ЖК вместе с бактериальными токсинами нарушают водно-солевой обмен. ЖК индуцируют нарушение всасывания натрия [23], увеличивают секрецию хлоридов и воды в просвет кишки, ускоряют перистальтику тонкой кишки, что усугубляет диарейный синдром на фоне тахикардии кишечника.

Заключение

На основании проведенного анализа литературных данных отметим, что на сегодня известны различные механизмы содействия ИБР развитию холелитиаза. Во-первых, при ИБР дуодено-билиарный рефлюкс приводит к инфицированию билиарного тракта и развитию воспалительного процесса в желчном пузыре. Вещества, возникающие при воспалительном процессе (белки, слизь, слущенный эпителий) являются матрицей, на которой формируется желчный камень. Во-вторых, существенная роль дисбиоза в нарушении ЭГЦ ЖК. Изменение соотношения конъюгированных и деконъюгированных ЖК способствует формированию литогенной желчи. В-третьих, ИБР приводит к эндотоксинемии, что оказывает повреждающее действие на метаболизм

ЖК в печени. Наконец, в определенной зависимости от микробиоты находится пищеварительная и всасывательная функции тонкой кишки, однако участие этого канала в холелитиазе требует дальнейшего исследования.

Вклад авторов

Н.А. Хохлачева: разработка концепции и дизайна статьи, ответственный за все аспекты работы

А.П. Лукашевич: сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи

Н.Н. Глазырина: сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи

Я.М. Вахрушев: проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации

Т.С. Косарева: сбор, анализ и интерпретация данных

Contribution of Authors

N.A. Khokhlacheva: development of the concept and design of the article, the answer is for all aspects of work

A.P. Lukashevich: data collection, analysis and interpretation, justification and manuscript writing

N.N. Glazyrina: data collection, analysis and interpretation, justification and manuscript writing

Ya.M. Vakhrushev: verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication

T.S. Kosareva: data collection, analysis and interpretation

Список литературы/References:

- Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В. и др. Значение исследования физико-химических свойств желчи в ранней диагностике желчнокаменной болезни. Архивъ внутренней медицины. 2014; (6): 48-51. DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-6-48-51. Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A., Suchkova E.V. et al. The significance of the study of physical and chemical properties of bile in the early diagnosis of cholelithiasis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2014; (6): 48-51. DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-6-48-51 [In Russian].
- Ильченко А.А. 10 лет классификации ЖКБ (ЦНИИГ): основные итоги научно-практического применения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 4:3-10. Ilchenko A.A. 10 years of gallstone disease classification (CENTRAL SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF GASTROENTEROLOGY): highlights of scientific and practical applications. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2012; 4:3-10. [In Russian].
- Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженнова Е.В. Билиарный сладж. Эпидемиология, факторы риска формирования, диагностика, лечебные подходы. Медицинский алфавит. 2017. Т 2; 19(36): 5-8. Minushkin O.N., Burdina E.G., Novozhyonova E.V. Biliary sludge. Epidemiology, risk factors, formation, diagnosis, treatment approaches. Medicinskij alfavit. 2017. T 2; 19(36): 5-8. [In Russian].
- Лоранская И.Д., Вишневецкая В.В., Малахова Е.В. Билиарные дисфункции — принципы диагностики и лечения. РМЖ. 2009; 4:246-249. Loranskaya I.D., Vishnevskaya V.V., Malakhova E.V. Biliary dysfunction — principles of diagnosis and treatment. RMJ. 2009; 4: 246-249. [In Russian].
- Вальшев А.В., Гильмутдинова В.Г., Фомичева С.В. и др. Факторы персистенции энтеробактерий фекальной флоры при дисбактериозе кишечника. Микробиология. 1996; 3: 96-98. Valishev A.V., Gilmudtinov V. G., Fomichev S.V. et al. The persistence factors of the enterobacteria in fecal flora in intestinal dysbiosis. Mikrobiologiya. 1996; 3: 96 — 98 [In Russian].
- Рукоосуева Т.В. Микробиологический аспект в патогенезе желчнокаменной болезни и её осложнений воспалительного характера. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск. 2011; 4(80) часть 2: 325-329. Rukosuyeva T.V. Microbiological aspects of gallstone disease and its inflammatory complications. Byulleten' VSNC SO RAMN. Irkutsk. 2011; 4(80) part 2: 325 — 329. [In Russian].
- Полунина Т.Е., Маев И.В., Рычкова И.В. Диагностика и лечение желчнокаменной болезни селективными спазмолитиками. Медицинский совет. 2010; 9-10: 33-37. Polunina T.E., Mayev I.V., Rychkova I.V. Diagnosis and treatment of gall bladder disease with selective spasmolytics. Medicinskij covet. 2010; 9-10: 33-37. [In Russian].
- Гриценко В.А., Брудастов Ю.А., Кудря Е.В. и др. Сравнительный анализ чувствительности к желчи энтеробактерий. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2002; 3: 65-67. Gritsenko V.A., Brudastov J.A., Kudrya E.V. et al. Comparative analysis of sensitivity to bile enterobacteria. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2002; 3: 65-67. [In Russian].
- Джалашев Я.Х., Кочеровец В.И., Тарасов В.А. Клинико-микробиологическая диагностика неклостридиальной анаэробной инфекции при заболеваниях желчных путей и абсцессе печени. Вестник хирургии. 1986; 8:27-30. Galashev J.H., Kocharova V.I., Tarasov V.A. Clinical and microbiological diagnosis of nonclostridial anaerobic infection in diseases of the biliary tract and liver abscess. Vestnik hirurgii 1986; 8: 27-30. [In Russian].
- Зорькин А.А., Пономарев Н.И., Дрожжин Е.В. и др. Микробиологическое исследование желчи у больных с острым калькулезным холециститом. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009; 2 (Прил. 1): 15. Zorkin A.A., Ponomarev N.I., Drozhzhin E.V. et al. Microbiological examination of bile in patients with acute calculous cholecystitis. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2009; 2 (Suppl. 1): 15. [In Russian].
- Савицкая К.И., Мельникова Е.Ф., Воробьев А.А. и др. Микрофлора желчи больных хроническим панкреатитом. Журнал микробиологии. 2003; 1: 14-17. Savitskaya K.I., Melnikov E.F., Vorob'ev A.A. et al. In. Microflora of bile in patients with chronic pancreatitis. Zhurnal mikrobiologii. 2003; 1: 14-17. [In Russian].
- Гриценко Е.Б. Дисфункция сфинктера Одди. Газета ЖКТ. 2012; 2:4-5. Grishchenko E.B. The sphincter of Oddi dysfunction. Gazeta ZHKT.2012; 2:4-5. [In Russian].
- Ильченко А.А. Желчные кислоты в норме и при патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 4:3-13. Ilchenko A.A. Bile acids in normal and pathology. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010; 4:3-13. [In Russian].
- Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю., Сучкова Е.В. и др. Желчнокаменная болезнь как возможное проявление системной патологии органов пищеварения: монография. Ижевск. 2015; 148 с. Vakhrushev Ya.M., Gorbunov A.Iu., Suchkova E.V. et al. Cholelithiasis as a possible manifestation of systemic digestive diseases. Monograph Izhevsk. 2015; 148 p. [In Russian].
- Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. Физиология желчи. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. 2011; 4-2(80): 341-346. Turumin Ya.L., Shanturov V.A., Turumina E.E. Physiology of bile. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj Akademii medicinskih nauk. 2011; 4-2(80): 341-346. [In Russian].
- Циммерман Я.С. Современные представления о механизмах камнеобразования в желчном пузыре и место билиарного сладжа в этом процессе. Клиническая медицина. 2010; 5: 13-19. Zimmerman Y.S. Modern ideas about the mechanisms of stone formation in the gallbladder and the place of biliary sludge in this process. Klinicheskaya medicina. 2010; 5: 13-19. [In Russian].

17. Сазонова И.И. Нарушение энтерогапатической циркуляции желчных кислот в патогенезе холестеринового камнеобразования. Москва. 2004; 27 с.
Sazonova I.I. Violation of enterohepatic circulation of bile acids in the pathogenesis of cholesterol stone formation. Moscow. 2004; 27 p. [In Russian].
18. Маев И.В., Ивашкина И.Ю., Кучерявый Ю.А. и др. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 3: 125–129.
Maev I.V., Ivashkina I.Yu., Kucheryavyi Yu.A., et al. Diagnosis and treatment of the syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2011;3:125–129. [In Russian].
19. Ильченко А.А., Мечетина Т.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: этиология, патогенез, клинические проявления. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009; 5: 99–108.
Ilchenko A. A., Mechetina T. A. Syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine: etiology, pathogenesis, clinical manifestations. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2009; 5: 99–108. [In Russian].
20. Мишушкин О.Н., Кручинина М.А. Синдром избыточного бактериального роста у больных дивертикулярной болезнью толстой кишки. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2014; 1: 99–104.
Minushkin O.N., Kruchinina M.A. The syndrome of excessive bacterial growth in patients with diverticular colon disease. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*. 2014; 1: 99–104. [In Russian].
21. Чихачева Е.А., Тетерина Л., Селиверстов П. и др. Нарушения микробиоценоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени. *Врач*. 2012; 7: 34–39.
Chikhacheva E., Teterina L., Seliverstov P. et al. Enteric microbiocenotic abnormalities in patients with chronic liver diseases. *Vrach*. 2012; 7: 34–39. [In Russian].
22. Маевская Е.А., Черемушкин С.В., Кривобородова Н.А. и др. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: от последних научных данных к рутинной практике. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 5: 29–40.
Maevskaya Ye.A., Cheremushkin S.V., Krivoborodova N.A. et al. Small-intestinal bacterial overgrowth syndrome: from recent scientific data to everyday practice. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2013; 5: 29–40. [In Russian].
23. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. Москва, МИА. 2011; 880 с. ISBN: 978-5-9986-0050-0
Ilchenko A. A. «Diseases of the gall bladder and biliary tract» a guide for doctors. Moscow, MIA. 2011; 880 p. ISBN: 978-5-9986-0050-0 [In Russian].
24. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Горбунов А.Ю. и др. Интестинальные механизмы в нарушении энтерогапатической циркуляции желчных кислот при желчнокаменной болезни. *Вестник РАМН*. 2017; 72(2):105–11. DOI: 10.15690/vramn807.
Vakhrushev Y.M., Lukashevich A.P., Gorbunov A.Yu. et al. Intestinal Mechanisms of Enterohepatic Circulation Disturbance of Bile Acids in Cholelithiasis. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2017; 72(2):105-11. DOI: 10.15690/vramn807 [In Russian].
25. Гриневиц В.Б., Сас Е.И. Физиологические эффекты желчных кислот. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2017; 1(2): 87–91.
Grinevich V.B., Sas E.I. Physiological effects of bile acids. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2017; 1(2): 87–91. [In Russian].
26. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Пенкина И.А. и др. Сравнительный анализ спектра желчных кислот при неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни. *Терапевтический Архив*. 2019; 2(91): 48–51. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000105.
Vakhrushev Ya.M., Lukashevich A.P., Penkina I.A. et al. Comparative analysis of bile acid spectrum in non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; 2(91): 48–51. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000105. [In Russian].
27. Кошурникова А.С. Роль микробиоты верхних отделов пищеварительного тракта в генезе гормонально-метаболических расстройств. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 125(1): 91–94.
Koshurnikova A.S. Status of the microbial landscape of the upper gastrointestinal tract and its role in the formation of metabolic disorders. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2016; 125(1): 91–94. [In Russian].
28. Мартынов В.Л., Хайрдинов А.Х., Казарина Н.В. Недостаточность баугиниевой заслонки как причина синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки. *Медицинский альманах*. 2015; 1: 46–50.
Martynov V.L., Khayrdinov A.Kh., Kazarina N.V. Insufficiency of Bauhin's valve as the reason for small bowel bacterial overgrowth syndrome. *Meditsinskii al'manakh*. 2015; 1: 46–50 [In Russian].
29. Щербинина М.Б., Гладун В.Н., Фещенко С.И. и др. Взаимосвязь морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и микробной контаминации кишечника при холелитиазе. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; (4): 11–15.
Shcherbinina M.B., Gladun V.N., Feshchenko S.I. et al. Interrelation of morphological changes of a mucous membrane of a duodenum and bowel microflora contents at cholelithiasis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2011; (4): 11–15. [In Russian].
30. Звенигородская Л.А., Петраков А.В., Нилова Т.В. и др. Роль желчных кислот в регуляции липидного и углеводного обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 135(11): 31–34.
Zvenigorodskaya L.A., Petrakov A.V., Nilova T.V. et al. The role of bile acids in the regulation of lipid and carbohydrate metabolism in patients with nonalcoholic fatty liver disease and diabetes type2. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2016; (11): 31–34. [In Russian].
31. Чернин В.В. Симбионтное пищеварение человека. Физиология. Клиника, диагностика и лечение его нарушений. Новые аспекты. Тверь: Триада. 2013; 232 с.
Chernin V.V. Symbiotic digestion of man. *Physiology. Clinic, diagnosis and treatment of its disorders. New aspects. Tver': Triada*. 2013; 232 p. [In Russian].
32. Conradas V.M., Jorens P.J., De Clerck L.S. et al. Selectiv intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial. *Europ. J. Heart. Fail*. 2004; 6(4):483–491. doi: org/10.1016/j.ejheart.2003.12.004.
33. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Прянишникова А.С. и др. Патогенетическое лечение желчнокаменной болезни. *Фарматека* 2011; 12: 80–86.
Agafonova N.A., Yakovenko E.P., Pryanishnikova A.S. et al. Pathogenetic treatment of cholelithiasis. *Pharmateca*. 2011; 12: 80–86 [In Russian].
34. Hakansson A., Molin G. Gut Microbiota and Inflammation. *Nutrients*. 2011; 3(6): 637–682. doi: 10.3390/nu3060637.
35. Селиверстов П.В., Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г. и др. Взаимоотношения печени и кишечника на фоне дисбаланса микрофлоры толстой кишки. *Врач*. 2009; (10): 27–31.
Seliverstov P.V., Radchenko V.G., Safronenkova I.G. et al. Liver-intestine relationships in colonic microflora dysbalance. *Vrach (Moscow, Russia)*. 2009; (10): 27–31. [In Russian].
36. Bala L., Ghoshal U.C., Ghoshal U. Malabsorption syndrome with and without small intestinal bacterial overgrowth: a study on upper-gut aspirate using 1H NMR spectroscopy. *Magn. Reson. Med*. 2006; 56(4): 738–744. DOI: 10.1002/mrm.21041
37. Парфенов А.И. Энтерология. Руководство для врачей. Москва МИА, 2009; 875 с. ISBN: 5894817064
Parfenov A.I. Enterology. A guide for doctors. Moscow MIA. 2009; 875 p. ISBN: 5894817064 [In Russian].