

Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич*, Е.В. Сучкова

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

АССОЦИАЦИЯ ИЗБЫТОЧНОГО ИНТЕСТИНАЛЬНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА И ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОГО ТРАКТА

Ya.M. Vakhrushev, A.P. Lukashevich*, E.V. Suchkova

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

ASSOCIATION OF INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH AND DISEASES OF HEPATOBILIARY TRACT

Резюме

Цель работы. Выяснить характер поражения гепатобилиарной системы при кишечном избыточном бактериальном росте и изучить возможные механизмы их ассоциации. **Материалы и методы.** Обследовано 148 пациентов с синдромом избыточного бактериального роста и дисбиозом кишечника. Проведено исследование общего холестерина крови, маркеров холестаза и цитолиза с помощью анализатора компании «Labsystems» (Finland). Синдром избыточного бактериального роста оценивали с помощью водородного дыхательного теста с лактулозой на аппарате ЛактофаН2 фирмы АМА (Санкт-Петербург). Дисбиоз кишечника определяли путем посева кала на питательные среды. Желчные кислоты в желчи определяли на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия). В проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости использовался аппарат «SHIMADZU SDN-500» (Япония). Эластография печени проводилась с помощью аппарата AIXPLORER (Франция). **Результаты.** Синдром избыточного бактериального роста в 67% случаев был установлен при наличии илеоцекальной недостаточности, в 33% случаев — при сохраненной илеоцекальной функции. Сочетание синдрома избыточного бактериального роста и дисбиоза кишечника было выявлено у 81,8% пациентов. У большинства обследованных больных наблюдались клинические признаки поражения гепатобилиарной системы и кишечника, что подтверждалось изменением лабораторных показателей — увеличением уровня общего холестерина, маркеров холестаза и цитолиза по сравнению с контрольной группой. При исследовании желчных кислот в желчи наблюдалось снижение свободных (преимущественно, холевой) и повышение конъюгированных (гликодезоксихолевой, тауродезоксихолевой, гликохолевой, таурохолевой) желчных кислот по сравнению с контрольной группой. В целом, у пациентов с синдромом избыточного бактериального роста выявлено наличие некалькулезного холецистита — в 11,5% случаев, I стадии желчнокаменной болезни — в 25,7%, II стадии желчнокаменной болезни — в 18,9%, неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатоза и стеатогепатита — в 43,9% случаев. **Заключение.** Синдром избыточного бактериального роста является источником бактериальной транслокации, являющейся пусковым фактором в воспалении печени и билиарного тракта. В свою очередь, заболевания гепатобилиарной системы способствуют развитию кишечного дисбиоза за счет снижения синтеза желчных кислот, обладающих антибактериальным действием, а также нарушения их экскреции. Таким образом, установлена тесная ассоциация синдрома избыточного бактериального роста с поражением гепатобилиарной системы.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, дисбиоз, желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты

Для цитирования: Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Сучкова Е.В. АССОЦИАЦИЯ ИЗБЫТОЧНОГО ИНТЕСТИНАЛЬНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА И ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОГО ТРАКТА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(1): 64-69. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-64-69

Abstract

The aim. Find out the nature of the changes of the hepatobiliary system in patients with intestinal bacterial overgrowth and study the possible mechanisms of their association. **Materials and methods.** 148 patients with intestinal bacterial overgrowth and intestinal dysbiosis were examined. The level of total cholesterol, cholestasis and cytotoxicity markers was determined in the blood using the analyzer «Labsystems» (Finland). Intestinal bacterial overgrowth syndrome was assessed using a hydrogen breath test with lactulose on the Lactophan2 apparatus of AMA (St. Petersburg). Intestinal dysbiosis was determined by plating feces on nutrient media. Bile acids in bile were determined on the AmazonX mass spectrometer (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany). Ultrasound examination of the abdominal cavity performed with the apparatus «SHIMADZU SDN-500» (Japan). Liver elastography was performed using the AIXPLORER apparatus (France). **Results.** The syndrome of intestinal bacterial overgrowth in 67% of cases

*Контакты/Contacts. E-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru

was established in the presence of ileocecal insufficiency, in 33% of cases — with preserved ileocecal function. The combination of intestinal bacterial overgrowth syndrome and intestinal dysbiosis was detected in 81,8% of patients. The majority of the examined patients showed clinical symptoms of damage the hepatobiliary system and intestines, which was confirmed by change laboratory parameters — increase the level of total cholesterol, markers of cholestasis and cytotoxicity compared with the control group. In the study of bile acids in bile, decrease free (mainly cholic) and increase conjugated (glycodesoxycholic, taurodesoxycholic, glycocholic, taurocholic) bile acids was observed compared with the control group. In general, patients with the syndrome of intestinal bacterial overgrowth revealed the presence of non-calculous cholecystitis — in 11,5% of cases, I stage of cholelithiasis — in 25,7%, II stage of cholelithiasis — in 18,9%, non-alcoholic fatty liver disease on stage steatosis and steatohepatitis — in 43,9% of cases. **Conclusion.** Intestinal bacterial overgrowth syndrome is the beginning of bacterial translocation, which is the triggering factor in inflammation of the liver and biliary tract. In turn, diseases of the hepatobiliary system contribute to the development of intestinal dysbiosis by reducing the synthesis of bile acids with antibacterial action, as well as violations of their excretion. Thus, strong association of intestinal bacterial overgrowth syndrome with damage to the hepatobiliary system has been established.

Keywords: bacterial overgrowth syndrome, dysbiosis, cholelithiasis, non-alcoholic fatty liver disease, bile acids

For citation: Vakhruшев Ya.M., Lukashevich A.P., Suchkova E.V. ASSOCIATION OF INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH AND DISEASES OF HEPATOBIARY TRACT. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(1): 64-69. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-64-69

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-64-69

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АсТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТП — гаммаглутамилтранспептидаза, ЖК — желчные кислоты, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, СИБР — синдром избыточного бактериального роста, ЩФ — щелочная фосфатаза

В последние годы развитие многих заболеваний органов пищеварения связывают с нарушением состава кишечной микробиоты [1, 14, 12, 14, 18]. Дисбиоз кишечника, особенно это касается синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), увеличивает риск возникновения метаболических нарушений в печени и развития заболеваний билиарного тракта [6, 10, 13, 15, 19, 20]. При СИБР нарушения функционального состояния гепатобилиарной системы большинство исследователей связывает с тесной анатомо-физиологической связью печени и кишечника [11, 13, 16]. Однако исследования по изучению особенностей поражения гепатобилиарной системы в зависимости от изменения микробиоты кишечника пока немногочисленны.

Целью нашей работы явилось выяснение характера поражения гепатобилиарной системы при СИБР и изучение возможных механизмов их ассоциации.

Материалы и методы

Проведено обследование 148 пациентов с дисбиозом кишечника и СИБР, среди которых некалькулезный холецистит встречался у 17 пациентов, I стадия желчнокаменной болезни (ЖКБ) — у 38, II стадия ЖКБ — у 28, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) на стадии стеатоза и стеатогепатита — у 65 пациентов соответственно. Женщин было 128, мужчин — 20. Средний возраст женщин составил $46,3 \pm 3,7$ лет, мужчин — $38,5 \pm 2,6$ лет.

Критериями включения в исследование были: возраст 18-60 лет, наличие СИБР и/или дисбиоза кишечника, наличие подписанного пациентом информированного добровольного согласия. Критериями исключения был возраст менее 18 и более 60 лет, беременность и лактация, онкологические заболевания.

В обследовании больных использовались общеклинические данные (анамнез, физикальное исследование) и биохимические анализы крови, включающие оценку уровня общего холестерина, аспартатаминотрансферазы (АсТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина с помощью анализатора «Labsystems» (Finland).

Исследование СИБР происходило с помощью водородного дыхательного теста с лактулозой, выполняемых на анализаторе фирмы АМА «Лактофан2» (Санкт-Петербург). Положительным считали результат при росте содержания водорода более 10 ppm в выдыхаемом воздухе по сравнению с исходным показателем в 1-й час исследования.

Изучение дисбиоза кишечника проводили путем посева кала на аэробную и анаэробную микробную флору. Состояние кишечной микрофлоры оценивали по количеству в 1 г кала эшерихий, включая гемолитические и лактозонегативные формы, лакто- и бифидобактерий, стрептококков, энтерококков, клостридий, золотистого стафилококка, клебсиел, дрожжеподобных грибов, протей, синегнойной палочки и других условно патогенных микроорганизмов [4]. Степень тяжести дисбиоза устанавливали в соответствии с классификацией И.Б. Кузавевой и К.С. Ладодо (1991) [9].

Желчные кислоты (ЖК) в пузырной и печеночной порциях желчи определяли с помощью масс-спектрометра «AmazonX» (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия). Вычисление значений проводилось в режиме регистрации отрицательных и положительных ионов в диапазоне m/z от 100 до 2000. Напряжение на капилляре 4500 В. Азот с температурой 300°C и расходом 8 л·мин⁻¹ использовался в качестве газа-осушителя. Желчь растворялась в дистиллированной воде в концентрации 1:1. Далее 1 мкл раствора доводили водой до 1 мл. Полученные показатели интерпретировали, используя програм-

му DataAnalysis 4.0 (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости осуществлялось с помощью аппарата «SHIMADZU SDN-500» (Япония).

Эластография печени проводилась для оценки степени фиброза печени с использованием методики соноэластографии на аппарате AIXPLOERER (Франция). Степень фиброза в паренхиме печени оценивали по шкале Metavir с использованием конвексного датчика SC6-1.

Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц в возрасте 18-55 лет.

Расчет необходимого числа наблюдений был проведен на основе расчета объема выборки с уровнем статистической мощности исследования $\rho=0,80$ и выполнен с помощью статистического программного пакета Statistica 6.1 компании Stat Soft. Распределение больных на группы проводилось методом типологической выборки. Использовались параметрические статистические методы. Межгрупповые различия считали статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами (p) $<0,05$.

Исследование проводилось после подписания больными информированного добровольного согласия согласно Приказа № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г. (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 г. под № 24082).

Результаты и обсуждение

У обследованных нами больных были отмечены боли в правом подреберье — у 112 (75,7%) больных, в околопупочной области — у 53 (35,8%), по ходу толстой кишки — у 76 (51,4%). Диспепсические жалобы: вздутие живота — у 126 (85,1%) больных, горечь во рту — у 95 (64,2%), тошнота — у 67 (45,3%), изжога — у 59 (39,9%), отрыжка — у 46 (31,1%), запоры — у 38 (25,7%), поносы — у 33 (22,3%). По данным объективного исследования выявлен желтый налет на языке у 109 (73,6%) больных, болезненность при пальпации живота в правом подреберье — у 105 (70,9%), в околопупочной области — у 65 (43,9%), по ходу толстой кишки — у 72 (48,6%). Увеличение печени — у 37 (25%), положительные пузырные симптомы Ортнера — у 44 (29,7%), Лепене — у 35 (23,6%), Мерфи — у 29 (19,6%), Георгиевского-Мюсси — у 22 (14,9%), Кера-Гаусмана — у 18 (12,2%) больных соответственно. Таким образом, у больных выявлены клинические симптомы поражения кишечника и гепатобилиарной системы.

СИБР в 67% случаев был обусловлен илеоцекальной недостаточностью (по результатам водородного дыхательного теста отмечено существенное увеличение содержания водорода в выдыхаемом воздухе

в 1-й час исследования, без дальнейшего понижения). В 33% случаев СИБР был выявлен при сохранной илеоцекальной функции (обнаружены тонкокишечный и толстокишечный пики повышения содержания водорода). У 15% пациентов при исследовании СИБР был обнаружен дисбиоз кишечника (за все время исследования не произошло увеличения концентрации водорода).

По результатам посева кала на дисбиоз у обследованных нами пациентов было выявлено снижение количества представителей нормальной микрофлоры — бифидобактерий менее 10^7 КОЕ/г у 72 (48,6%) больных, лактобактерий менее 10^9 КОЕ/г — у 55 (37,2%), кишечных палочек — у 44 (29,7%), энтерококков — у 25 (16,9%), бактероидов — у 22 (14,9%) больных соответственно. Увеличение лактозонегативных кишечных палочек отмечено у 52 (35,1%) больных, гемолитических — у 32 (21,6%) больных. Золотистый стафилококк в кале высевался у 17 (11,5%) больных, клебсиелла пневмония — у 15 (10,1%), дрожжевые грибки кандиды — у 10 (6,8%) больных соответственно. По степени тяжести дисбактериоза I степень была выявлена у 41 (27,7%) больных, II степень — у 96 (64,9%), III степень — у 11 (7,4%) больных соответственно. Сочетание дисбиоза кишечника и СИБР было выявлено у 121 (81,8%) обследованных больных.

При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости признаки хронического некалькулезного холецистита (утолщение стенок желчного пузыря более 3 мм и/или дискинезия желчного пузыря) были выявлены у 17 (11,5%) больных, I стадии ЖКБ (эхографические признаки по типу микролитов и/или неоднородной густой желчи) — у 38 (25,7%), II стадии ЖКБ (наличие сформированных камней в желчном пузыре) — у 28 (18,9%), НАЖБП (увеличение размеров печени, повышение эхогенности, снижение звукопроводности и плотности печени) — у 65 (43,9%). У ряда больных имела место коморбидная патология: сочетание ЖКБ и НАЖБП — у 25 (16,9%), некалькулезного холецистита и НАЖБП — у 14 (9,5%). Средняя жесткость паренхимы печени по шкале Metavir при проведенной эластографии у больных НАЖБП на стадии стеатоза печени соответствовала стадии фиброзных изменений F0 — у 44 (67,7%), на стадии стеатогепатита F1 — у 18 (27,7%), F2 — у 3 (4,6%) больных соответственно.

Как показано в табл. 1, у большинства пациентов с СИБР было выявлено увеличение общего холестерина, маркеров холестаза (ГГТП, ЩФ) и цитолиза (АсТ, АлТ) по сравнению с группой контроля. При этом степень изменений функциональных показателей гепатобилиарного тракта находилась в определенной зависимости от варианта поражения печени и билиарного тракта. Так, изменения лабораторных показателей были наименее выражены у пациентов с некалькулезным холециститом, а наибольшие отклонения констатированы у больных НАЖБП.

Как видно по данным табл. 2, в порциях «В» и «С» желчи у больных НАЖБП и ЖКБ наблюдается снижение свободных ЖК (в основном, холевой) и повышение конъюгированных ЖК (тауродезоксихолевой, таурохолевой, гликодезоксихолевой, гликохолевой) по сравнению с группой контроля. При некалькулезном холецистите обнаружено увеличение и свободных, и конъюгированных ЖК в сравнении

с контрольной группой. Согласно литературным данным [5, 6], свободные ЖК образуются исключительно печенью, следовательно, уменьшение их содержания свидетельствует о повреждении гепатоцитов у больных НАЖБП и ЖКБ. Это подтверждается проведенными биохимическими анализами крови, по результатам которых выявлено увеличение маркеров цитолиза и холестаза, особенно у пациентов

Таблица 1. Результаты биохимического исследования крови у больных с нарушениями кишечной микрофлоры
Table 1. The results of biochemical blood tests in patients with disorders of the intestinal microflora

Показатели/ Indicators	Больные некалькулезным холециститом/ Patients with non-calculous cholecystitis (n=17)	Больные I стадией ЖКБ/ Patients with I stage of cholelithiasis (n=38)	Больные II стадией ЖКБ/ Patients with II stage of cholelithiasis (n=28)	Больные НАЖБП/ Patients with non-alcoholic fatty liver disease (n=65)	Контрольная группа/ Group of control (n=40)
Общий холестерин, ммоль/л/ Cholesterol, mmol/l	5,13±0,07*	5,26±0,05*	5,15±0,16*	5,54±0,06*	4,34±0,08
АлТ, ед/л/ Alanine aminotransferase, units per liter	17,12±2,92	20,17±1,14	23,84±2,85	45,0±3,8*	18,63±0,82
АсТ, ед/л/ Aspartate aminotransferase, units per liter	22,7±2,44	24,4±2,26	23,63±2,08	34,2±3,36*	23,5±2,31
Общий билирубин, мкмоль/л/ Total bilirubin, umol/l	13,25±0,63	11,85±0,58	12,4±1,92	14,6±1,2	11,61±1,36
ЩФ, ммоль/л/ Alkaline phosphatase, mmol/l	105±9,32*	131±9,91*	145,63±11,6*	156,0±5,83*	73,64±6,53
ГГТП, ед/л/ Gammaglutamyl-transpeptidase, units per liter	27,18±2,3*	30,09±2,44*	51,67±4,15*	49,0±8,6*	18,5±0,76

Примечание/Note: * — достоверные изменения по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$); n — количество наблюдений/reliable changes in relation to group of control ($p < 0,05$); n — number of observations

Таблица 2. Содержание ЖК в желчи у больных с нарушениями кишечной микрофлоры (мг/мл)
Table 2. The bile acids content in bile in patients with disorders of the intestinal microflora (mg/ml)

ЖК/ Bile acids	Больные бескаменным холециститом/ Patients with non-calculous cholecystitis (n=8)		Больные НАЖБП/ Patients with non-alcoholic fatty liver disease (n=15)		Больные I стадией ЖКБ/ Patients with I stage of cholelithiasis (n=12)		Контрольная группа/ Group of control (n=10)	
	Порция/ Portion «В»	Порция/ Portion «С»	Порция/ Portion «В»	Порция/ Portion «С»	Порция/ Portion «В»	Порция/ Portion «С»	Порция/ Portion «В»	Порция/ Portion «С»
Холевая/ Cholic	0,15±0,01*	0,09±0,01	0,01±0,01*	0,01±0,01*	0,105±0,03	0,048±0,01*	0,11±0,01	0,08±0,01
Хенодезоксихолевая/ Chenodeoxycholic	0,06±0,02	0,02±0,01	0,03±0,02	0,041±0,03	0,035±0,03	0,01±0,01	0,07±0,02	0,03±0,01
Гликохолевая/ Glycocholic	6,9±1,18*	1,65±0,58*	17,57±3,33*	6,7±1,67*	10,02±2,14*	2,91±1,16*	2,7±0,03	0,18±0,02
Гликодезоксихолевая/ Glycosodeoxycholic	12,79±3,51*	2,25±0,86*	40,05±11,05*	10,61±2,39*	19,48±3,91*	4,12±1,41*	3,62±0,04	0,16±0,02
Таурохолевая/ Taurocholic	5,37±2,1*	1,42±0,16*	6,07±3,5	2,45±1,16	5,13±2,09	1,56±0,95	1,15±0,02	0,08±0,01
Тауродезоксихолевая/ Taurodesoxycholic	9,35±3,7*	2,06±0,8*	10,7±3,9*	3,5±1,6	9,14±3,02*	2,17±1,04	1,49±0,02	0,09±0,01
Урсодезоксихолевая/ Ursodeoxycholic	0,07±0,03	0,01±0,01	0,14±0,05	0,03±0,02	0,136±0,02	0,035±0,03	0,1±0,01	0,02±0,01
Дезоксихолевая/ Deoxycholic	0,06±0,03*	0,02±0,01	0,07±0,06*	0,08±0,04	0,11±0,04*	0,07±0,04	0,22±0,02	0,03±0,01

Примечание/Note: * — достоверные изменения по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$); n — количество наблюдений/reliable changes in relation to group of control ($p < 0,05$); n — number of observations

с НАЖБП. При холестазае ЖК могут повреждать апикальную мембрану гепатоцитов и разрушать эпителий желчных протоков и, как следствие, повышать концентрацию ГГТП в крови [7, 8]. Напротив, у пациентов с некалькулезным холециститом были отмечены минимальные изменения показателей биохимических анализов.

Содержание глициновых конъюгатов достоверно превосходило значения таковых контрольной группы у всех обследованных пациентов. При этом у больных некалькулезным холециститом содержание гликодезоксихолевой и гликохолевой кислот было ниже в отношении больных НАЖБП и ЖКБ. Концентрация тауриновых конъюгатов у больных некалькулезным холециститом не имела достоверных отличий от аналогичных показателей больных других групп, но достоверно превышала показатели контрольной группы. Как известно из литературных данных, степень конъюгации ЖК с глицином или таурином зависит от пищевого рациона и от кишечной микрофлоры [4, 8]. Таким образом, изменения содержания конъюгированных ЖК у всех обследованных больных были однонаправленными и обусловленными нарушениями кишечной микробиоты.

У пациентов с ЖКБ и НАЖБП концентрация урсодезоксихолевой кислоты имела тенденцию к увеличению в сравнении с группой контроля, и тенденцию к снижению — у пациентов с некалькулезным холециститом. В порции «В» желчи концентрация дезоксихолевой кислоты была достоверно снижена у всех групп пациентов в сравнении с контрольной группой. В порции «С» желчи в содержании дезоксихолевой кислоты в обследованных группах больных существенных изменений не отмечено.

Измененный состав ЖК обусловлен повышением их всасывания в подвздошной кишке при СИБР [4]. Помимо этого, СИБР является источником транслокации бактерий [12, 15]. Известны микроорганизмы, которые наиболее предрасположены к транслокации вследствие их способности адгезировать к кишечному эпителию (клебсиеллы, энтерококки, кишечная палочка). У обследованных нами пациентов было отмечено снижение содержания полноценных эшерихий при увеличении лактозо-негативных и гемолитических форм. Эти бактерии могут проникать даже через гистологически не измененную слизистую оболочку кишечной стенки, попадая затем в гепатобилиарную систему и, вероятно, вызывая воспалительные заболевания печени и желчного пузыря. Некалькулезный холецистит и ЖКБ рассматриваются как последовательные стадии одного и того же патологического процесса, ведь воспалительный процесс в стенке желчного пузыря, как правило, приводит к снижению его сократительной функции и сгущению желчи, что в дальнейшем может привести к образованию камней [3]. Действи-

тельно, клинические и лабораторно-инструментальные параметры у обследованных нами больных некалькулезным холециститом, I и II стадиями ЖКБ были однонаправленными и лишь в разной степени выраженными.

При кишечном дисбиозе имеет место увеличение содержания бактерий, продуцирующих этанол. К продуцентам этанола относят многих бактерий, в том числе эшерихий, дисбаланс в качестве и количестве которых также отмечен у обследованных нами больных. Образование этанола бактериями приводит к синтезу свободных жирных кислот и способствует окислительному стрессу, который запускает формирование НАЖБП [17, 20]. Помимо этого, снижение дезинтоксикационной функции кишечной микрофлоры повышает нагрузку на ферментативные системы печени, что приводит к возникновению в ней метаболических и структурных изменений [10, 12]. Это является причиной резкого снижения синтеза и экскреции ЖК на фоне повышенной секреции холестерина.

Заключение

Проведенные нами комплексные исследования показывают, что СИБР является источником транслокации бактерий, являющейся пусковым фактором в воспалении печени и билиарного тракта. Патогенные кишечные бактерии путем гиперпродукции этанола повышают уровень свободных жирных кислот и увеличивают эндотоксинемию, которая способствует формированию НАЖБП. В свою очередь, при НАЖБП происходит уменьшение синтеза и секреции ЖК. Снижение ЖК, обладающих антибактериальным эффектом, обеспечивает активацию условно-патогенной микрофлоры и развитие СИБР. Таким образом, установлена тесная ассоциация между СИБР и заболеваниями гепатобилиарного тракта, характеризующаяся тем, что возникновение одного из них служит стимулом для возникновения другого.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Горбунов А.Ю. и др. Интестинальные механизмы в нарушении энтерогапатической циркуляции желчных кислот при желчнокаменной болезни. Вестник Российской академии медицинских наук. 2017; 72(2): 105-111. doi: 10.15690/vramn807
Vakhrushev Ya.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): 105-111 [in Russian]. doi: 10.15690/vramn807

2. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П. Особенности нарушений пищеварения, всасывания и микробиоценоза в кишечнике у больных желчнокаменной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017; 2: 28-32. doi: 10.17116/terarkh201789228-32
Vakhrushev Ya.M., Lukashevich A.P. Specific features of impaired intestinal digestion, absorption, and microbiocenosis in patients with cholelithiasis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017; 2: 28-32 [In Russian]. doi: 10.17116/terarkh201789228-32
3. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Мосеева М.В. и др. Значение морфометрического исследования желчи в ранней диагностике желчного камнеобразования. *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 6: 458-463. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-458-463
Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A., Moseeva M.V. et al. The importance of the morphometric research of bile in early diagnostics of bilious stone formation. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2018; 6: 458-463 [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-458-463
4. Володин Н.Н., Кафарская Л.И., Коршунов В.М. Характеристика микроорганизмов, колонизирующих кишечник человека. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2002; 5: 98-104.
Volodin N.N., Kafarskaja L.I., Korshunov V.M. Characteristics of microorganisms colonizing the human intestine. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2002; 5: 98-104 [In Russian].
5. Гриневиц В.Б., Сас Е.И. Физиологические эффекты желчных кислот. *Русский медицинский журнал. 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].
6. Ефименко Н.В., Ледовская Т.И., Федорова Т.Е. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные аспекты этиопатогенеза и лечения. *Вестник Авиценны*. 2017; 19(3): 393-398. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-3-393-398
Efimenko N.V., Ledovskaya T.I., Fyodorova T.E. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: Modern aspects of etiopathogenesis and treatment. *Vestnik Avitsenny*. 2017; 19(3): 393-398 [In Russian]. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-3-393-398
7. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. Москва: МИА. 2011; 880 с.
Ilchenko A.A. Diseases of the gallbladder and biliary tract: *rukovodstvo dlja vrachej*. Moskva: MIA. 2011; 880 p. [In Russian].
8. 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. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2010; 4: 3-13 [In Russian].
9. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. Москва: Медицина. 1991; 224 с.
Kuvaeva I.B., Ladodo K.S. Microecological and immune disorders in children. Moskva: Medicina. 1991; 224 p. [In Russian].
10. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Гюева И.З. Роль микробиоты кишечника в патогенезе дислипидемии и ассоциированных метаболических нарушений. *Доказательная гастроэнтерология*. 2017; 2: 29-34. doi: 10.17116/dokgastro20176229-34
Ojnotkinova O.Sh., Nikonov E.L., Gyoeva I.Z. The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of dyslipidemia and associated metabolic disorders. *Dokazatel'naja gastrojenterologija*. 2017; 2: 29-34 [In Russian]. doi: 10.17116/dokgastro20176229-34
11. Плотникова Е.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и микрофлора кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017; 2: 76-85.
Plotnikova E.Yu. Non-alcoholic fatty liver disease and intestinal microflora. *Gastrojenterologija Sankt-Peterburga*. 2017; 2: 76-85 [In Russian].
12. Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Роль дисбиоза кишечника в развитии митохондриальной дисфункции и неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет. Гастроэнтерология*. 2018; 6: 90-95. doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-89-95
Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Radchenko V.G. The role of intestinal disbiosis in the development of mitochondrial dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease. *Meditsinskii sovet. Gastroenterologiya*. 2018; 6: 90-95 [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-89-95
13. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Балукова Е.В. Микрофлора кишечника и патология печени. *Медицинский алфавит*. 2016; 3(24): 13-20.
Uspensky Yu.P., Baryshnikova N.V., Balukova E.V. Microflora of intestine and liver pathology. *Medicinskij alfavit*. 2016; 3(24): 13-20 [In Russian].
14. Хохлачева Н.А., Горбунов А.Ю., Вахрушев Я.М. Изучение распространенности желчнокаменной болезни на основе прогностических исследований заболеваний гепатобилиарной системы. *Терапевтический архив*. 2012; 84(2): 45-49.
Khokhlacheva N.A., Gorbunov A.Yu., Vakhrushev Ya.M. The study of cholelithiasis prevalence basing on prognostic investigation of hepatobiliary diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012; 84(2): 45-49 [In Russian].
15. Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Яковенко А.В. и др. Метаболические заболевания печени как системные проявления дисбактериоза кишечника. Роль пробиотиков в нормализации кишечной микрофлоры. *Русский медицинский журнал. Гастроэнтерология*. 2008; 16(6): 396-401.
Jakovenko Je.P., Ivanov A.N., Jakovenko A.V. et al. Metabolic diseases of the liver as systemic manifestations of intestinal dysbiosis. The role of probiotics in the normalization of intestinal microflora. *Russkii meditsinskii zhurnal. Gastrojenterologija*. 2008; 16(6): 396-401 [In Russian].
16. Miura K., Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20(23): 7381-7391. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7381
17. Mouzaki M., Comelli E.M., Arendt B.M. et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013; 58: 120-127. doi: 10.1002/hep.26319
18. Nightingale J. Hepatobiliary, renal and bone complications of intestinal failure. *Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*. 2003; 17(6): 907-929.
19. Wieland A., Frank D.N., Harnke B. et al. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2015; 42(9): 1051-1063. doi: 10.1111/apt.13376
20. Zhu L., Baker S.S., Gill C. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2012; 57: 601-609. doi: 10.1002/hep.26093

A

Статья получена/Article received 21.01.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
31.01.2019 г.