

Мальабсорбция желчных кислот при воспалительных заболеваниях кишечника

© Д.А. КУЗНЕЦОВА¹, С.В. ЛАПИН¹, О.Б. ШУКИНА¹, И.В. ГУБОНИНА², А.А. КАМАНИН¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Мальабсорбция желчных кислот (ЖК), клинически проявляющаяся хологенной диареей, является одним из распространенных, но часто игнорируемых симптомов воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

Цель исследования. Оценить уровень фекальной экскреции, а также возможности определения ЖК в стуле в диагностике диарейного синдрома и особенностей клинического течения болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК).

Материал и методы. В исследование включено 62 образца кала клинически обследованных пациентов с БК, 26 — с ЯК, 20 — с неклассифицируемым колитом (НК) и 15 образцов стула здоровых лиц, у которых измеряли содержание ЖК в стуле, фекального кальпротектина (ФК) и остаточную осмолярность стула (ООС), а также определяли клинико-лабораторные ассоциации данных маркеров с диарейным синдромом, локализацией заболевания, тяжестью атаки, фенотипом заболевания и хирургическим лечением ВЗК.

Результаты. Среднее значение концентрации ЖК в стуле было достоверно выше у пациентов с БК ($113,3 \pm 303,1$ мкмоль/г), ЯК ($41,72 \pm 112,5$ мкмоль/г) и НК ($44,41 \pm 99,6$ мкмоль/г) по сравнению с контрольной группой ($0,9 \pm 1,35$ мкмоль/г) ($p < 0,05$). Повышенное содержание ЖК в стуле в 51,3% случаев отмечалось в группе пациентов с БК с диарейным синдромом по сравнению с пациентами с БК без диареи (26%) со средними значениями концентраций $162 \pm 371,6$ мкмоль/г против $30,8 \pm 70,84$ мкмоль/г ($p < 0,001$). У 67,2% пациентов с ВЗК, имеющих диарейный синдром, отмечались низкие значения ООС ($23,16 \pm 12,64$ мОсмоль/кг), которые имели обратную корреляцию с высокими значениями ЖК в стуле ($181,7 \pm 364,4,1$ мкмоль/г) ($r = -0,48$, $p = 0,002$). При этом у 51,2% пациентов с ВЗК с диареей и низкими значениями ООС сочетанно определялись высокие значения ЖК в стуле ($134,7 \pm 321,8$ мкмоль/г) и ФК ($1035 \pm 774,4$ мкг/г) ($r = 0,29$, $p = 0,03$). Уровень фекальной экскреции ЖК был достоверно выше у пациентов с терминальным илеитом ($226 \pm 566,5$ мкмоль/г) и стенозирующей формой БК ($150 \pm 479,8$ мкмоль/г) по сравнению с пациентами с колитом, илеоколитом и вовлечением верхних отделов ЖКТ и неосложненным фенотипом БК соответственно. У пациентов с БК с илеоцекальной резекцией частота выявления и среднее содержание ЖК в стуле были выше по сравнению с пациентами без удаления терминального отдела подвздошной кишки — 85,7% ($127,7 \pm 116,4$ мкмоль/г) против 18,1% ($21,82 \pm 53,13$ мкмоль/г) соответственно ($p = 0,01$).

Выводы. Определение концентрации ЖК в стуле позволяет диагностировать мальабсорбцию ЖК 1-го типа, а также выделить подгруппы пациентов с хологенным и хологенно-воспалительным типом диарейного синдрома при ВЗК. Клинически значимая мальабсорбция ЖК ассоциирована с терминальным илеитом, стриктурирующим фенотипом и илеоцекальной резекцией при БК. Оценка фекальной экскреции ЖК может служить потенциальной терапевтической мишенью для разработки новых методов лечения ВЗК.

Ключевые слова: мальабсорбция, желчные кислоты, секреторная диарея, воспалительные заболевания кишечника.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кузнецова Д.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5318-354X>

Лапин С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Шукина О.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-8402-0743>

Губонина И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>

Каманин А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8432-9182>

Автор, ответственный за переписку: Кузнецова Дарья Александровна — e-mail: lariwar@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Кузнецова Д.А., Лапин С.В., Шукина О.Б., Губонина И.В., Каманин А.А. Мальабсорбция желчных кислот при воспалительных заболеваниях кишечника. *Лабораторная служба*. 2024;13(1):5–12.
<https://doi.org/10.17116/labs2024130115>

Bile acid malabsorption in inflammatory bowel diseases

© Д.А. KUZNETSOVA¹, S.V. LAPIN¹, O.B. SHCHUKINA¹, I.V. GUBONINA², A.A. KAMANIN¹

¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

²Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Bile acid malabsorption (BAM), clinically manifesting as hologenic diarrhea, is one of the common but often overlooked symptoms of inflammatory bowel diseases (IBD).

Objective. To assess the level of fecal excretion of BA in patients with IBD and the possibility of using the determination of BA in feces in the diagnosis of diarrhea and the clinical course of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC).

Material and methods. The study included 62 stool samples from clinically examined patients with CD, 26 — with UC, 20 — with IBD unclassified (IBDU), and 15 stool samples from healthy individuals, in which concentrations of fecal BA, fecal calprotectin (FC) and stool osmotic gap (SOG) were measured. The associations of these markers with diarrhea, localization, severity, disease phenotype, and surgical treatment of IBD were determined.

Results. The mean concentration of fecal BA was significantly higher in patients with CD ($113.3 \pm 303.1 \mu\text{mol/g}$), UC ($41.72 \pm 112.5 \mu\text{mol/g}$) and IBDU ($44.41 \pm 99, 6 \mu\text{mol/g}$) compared with the control group ($0.9 \pm 1.35 \mu\text{mol/g}$) ($p < 0.05$). An increased concentration of fecal BA in 51.3% of cases was observed in the group of patients with CD with diarrheal syndrome compared with patients with CD without diarrhea (26%) with mean concentrations of $162 \pm 371.6 \mu\text{mol/g}$ vs. $30.8 \pm 70.84 \mu\text{mol/g}$ ($p < 0.001$). In 67.2% of IBD patients with diarrheal syndrome, low SOG values ($23.16 \pm 12.64 \text{ mOsmol/kg}$) were noted, which had an inverse correlation with high concentrations of fecal BA ($181.7 \pm 364.4.1 \mu\text{mol/g}$) ($r = -0.48, p = 0.002$). In 51.2% of patients with IBD with diarrhea and low values of SOG, high concentrations of fecal BA ($134.7 \pm 321.8 \mu\text{mol/g}$) and FC ($1035 \pm 774.4 \mu\text{g/g}$) were combined ($r = 0.29, p = 0.03$). The level of faecal excretion of fatty acids was significantly higher in patients with terminal ileitis ($226 \pm 566.5 \mu\text{mol/g}$) and stenosing CD phenotype ($150 \pm 479.8 \mu\text{mol/g}$) compared with patients with colitis, ileocolitis and involvement of the upper gastrointestinal tract and luminal CD phenotype, respectively. In CD patients with ileocecal resection, the frequency of detection and the mean concentration of fecal BA were higher compared with patients without removal of the terminal ileum — 85.7% ($127.7 \pm 116.4 \mu\text{mol/g}$) vs. 18.1% ($21.82 \pm 53.13 \mu\text{mol/g}$), respectively ($p = 0.01$).

Conclusions. Determination of the concentration of fecal BA allows diagnosing type BAM, as well as identifying subgroups of patients with chologenic and chologeno-inflammatory types of diarrheal syndrome in IBD. Clinically significant BAM is associated with terminal ileitis, a stricture phenotype, and ileocecal resection in CD. Assessment of faecal FA excretion can serve as a potential therapeutic target for the development of new treatments for IBD.

Keywords: malabsorption, bile acids, secretory diarrhea, inflammatory bowel diseases.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kuznetsova D.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5318-354X>

Lapin S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Shchukina O.B. — <https://orcid.org/0000-0001-8402-0743>

Gubonina I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>

Kamanin A.A. <https://orcid.org/0000-0002-8432-9182>

Corresponding author: Kuznetsova D.A. — e-mail: lariwar@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kuznetsova DA, Lapin SV, Shchukina OB, Gubonina IV, Kamanin AA. Bile acid malabsorption in inflammatory bowel diseases. *Laboratory Service*. 2024;13(1):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2023120415>

Актуальность

Мальабсорбция желчных кислот (ЖК) 1-го типа, характеризующаяся хологенной диареей, стеатореей, нарушением перистальтики и значительными изменениями микробиоты кишечника, является одним из важных, но часто игнорируемых симптомов воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) — болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК) [1]. Первичные ЖК (холевая и хенодезоксихолевая кислоты), синтезируемые в печени из холестерина, в составе желчи поступают в тонкую кишку, где участвуют в процессах эмульгирования и всасывания пищевых жиров. Большая часть первичных ЖК реабсорбируется в терминальном отделе подвздошной кишки и через портальную циркуляцию транспортируется обратно в гепатоциты, и только 5% ЖК не всасываются, подвергаясь многоступенчатой бактериальной трансформации (реакции деконъюгации, 7 α -дегидроксилирования и эпимеризации) с образованием вторичных ЖК (дезоксихолевой, литохолевой и урсодезоксихоле-

вой кислот), и экскретируется с калом [2]. При ВЗК наличие воспалительного процесса или резекции подвздошной кишки уменьшает или устраняет зону всасывания ЖК, в результате чего их избыточное количество попадает в просвет толстой кишки. Повышенные концентрации конъюгированных и неконъюгированных ЖК в толстой кишке обладают цитотоксическим действием, вызывают нарушение молекулярной структуры плотных межклеточных контактов кишечного эпителия и индуцируют активность цАМФ и секрецию Cl⁻, что приводит к развитию хологенной диареи секреторного типа, нарушению метаболической трансформации ЖК, дисбиозу, активации иммунной системы и формированию порочного круга хронического воспаления в кишечнике [3, 4].

«Золотым стандартом» диагностики мальабсорбции ЖК является тест с таурин-75-селен-гомохолевой кислотой (SeHCAT), а также могут применяться 14C-гликохолатный дыхательный тест, определение сывороточных уровней 7 α C4 (7 α -гидрокси-4-холестен-3-она) и FGF-19, которые пока не получи-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Table 1. Clinical characteristics of patients with inflammatory bowel diseases

Показатель	БК (n=62)	ЯК (n=26)	НК (n=20)
	n (%)	n (%)	n (%)
Возраст, годы, Ме [Q25; Q75]	34 [29; 49]	39 [32; 45]	39,5 [35; 48]
Диарейный синдром	41 (66,1)	13 (50)	10 (50)
Локализация			
L1	15 (24,2)	—	10 (50)
L2	14 (22,6)	—	8 (40)
L3	22 (35,4)	—	0
L1L4	1 (1,6)	—	0
L2L4	3 (4,8)	—	0
L3L4	7 (11,3)	—	0
E1	—	1 (3,8)	1 (5)
E2	—	12 (46,1)	1 (5)
E3	—	13 (50)	0
Тяжесть атаки			
легкая	11 (17,8)	17 (65,4)	17 (85)
средняя	26 (41,9)	6 (23)	2 (10)
тяжелая	25 (40,3)	3 (11,5)	1 (5)
Клиническое течение			
обострение	54 (87)	19 (73)	16 (80)
ремиссия	8 (13)	7 (27)	4 (20)
Характер течения			
острое	2 (3,2)	2 (7,7)	7 (35)
хроническое рецидивирующее	48 (77,4)	24 (92,3)	11 (55)
непрерывное	12 (19,3)	0	2 (10)
Фенотип			
V1	29 (46,7)	26 (100)*	20 (100)*
V2	19 (30,6)	—	0
V3	14 (22,5)	—	0
Хирургическое лечение**	11 (17,7)	0	0
Илеоцекальные резекции	7 (11,3)	0	0

Примечание. БК — болезнь Крона, ЯК — язвенный колит, НК — неклассифицируемый колит; L1 — терминальный илеит, L2 — колит, L3 — илеоколит, L4 — поражение верхних отделов ЖКТ; E1 — проктит, E2 — левостороннее поражение, E3 — тотальное поражение; V1 — луминальная (инфильтративно-воспалительная) форма БК, V2 — стенозирующий фенотип БК, V3 — пенетрирующий фенотип БК; * — пациенты с неосложненным течением заболевания, ** — аппендэктомии, гемиколэктомии, иссечение свищей различной локализации, резекции сигмовидной и прямой кишки

ли широкого применения в клинической практике [5]. Вместе с тем результаты исследований демонстрируют, что определение фекальной экскреции ЖК также может применяться в качестве неинвазивного скринингового теста для выявления групп пациентов с хроническим диарейным синдромом при БК и ЯК, обусловленным мальабсорбцией ЖК [6, 7], что и послужило основанием для проведения нашего исследования.

Цель исследования — оценить уровень фекальной экскреции, а также возможности определения ЖК в стуле в диагностике диарейного синдрома и особенностей клинического течения БК и ЯК.

Материал и методы

В исследование включены 108 пациентов с ВЗК (основная группа), из которых 62 пациента с болезнью Крона (БК), 26 — с язвенным колитом (ЯК) и 20 — с неклассифицируемым колитом (НК), находившихся на амбулаторном или стационарном лечении в период с 01.04.21 по 01.12.22 в кабинете ВЗК поликлиники с клинико-диагностическим центром ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и гастроэнтерологического отделения второй кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России. Все па-

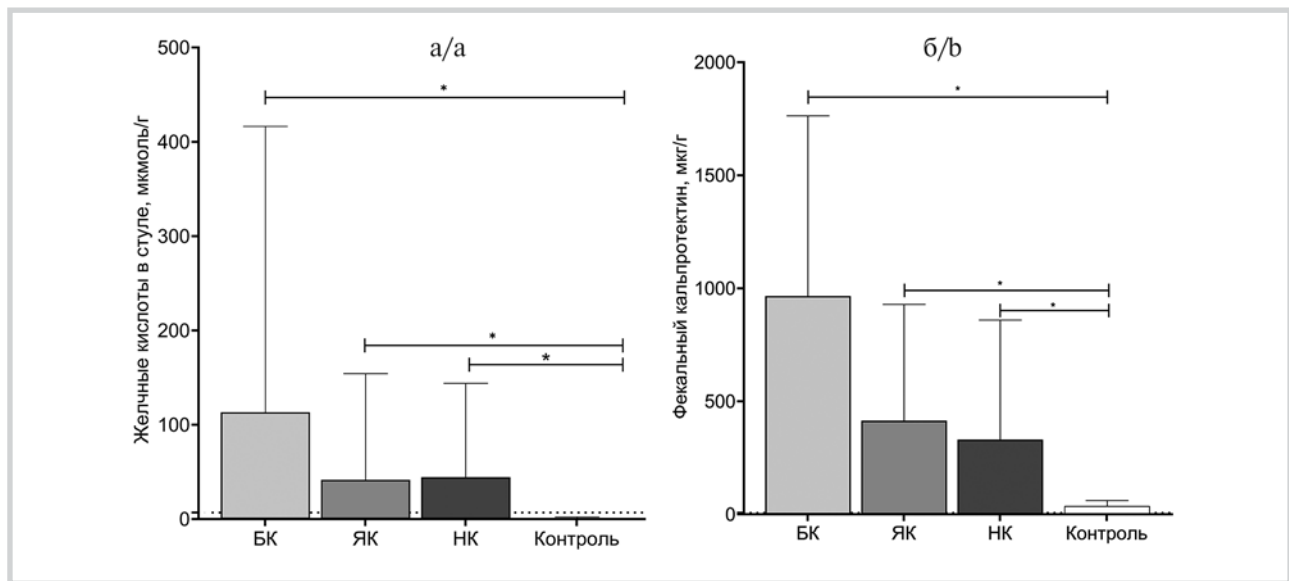


Рис. 1. Содержание желчных кислот в стуле (а) и фекального кальпротектина (б) у пациентов с болезнью Крона (БК), язвенным колитом (ЯК), неклассифицируемым колитом (НК) и у лиц контрольной группы.

* — $p < 0,05$.

Fig. 1. Concentration of fecal bile acids (a) and fecal calprotectin (b) in patients with Crohn's disease (БК), ulcerative colitis (ЯК), inflammatory bowel disease unclassified (НК) and control group.

* — $p < 0,05$.

пациенты, как с ранее установленным диагнозом, так и с впервые диагностированными БК или ЯК, отвечали диагностическим критериям, утвержденным в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России (2023). На основании данных историй болезни и с учетом Монреальской классификации (2005) у пациентов основной группы учитывались клинические параметры заболеваний, включая наличие диарейного синдрома (частота стула ≥ 3 раз в сутки, 5-й тип и выше согласно Бристольской шкале стула), локализацию поражения, тяжесть атаки, клиническое течение, фенотип заболевания и хирургическое лечение (**табл. 1**).

Контрольная группа представлена 15 условно здоровыми лицам с медианой возраста 33 [30,5; 40,5] года, которые не имели на момент исследования клинически верифицированного диагноза БК или ЯК.

Материалом для исследования послужили образцы кала пациентов основной и контрольной групп, полученные естественным путем и доставленные в лабораторию в день клинического обследования. Для измерения концентраций общих ЖК в стуле применялся количественный фотометрический метод с использованием реагентов IDK Bile Acids (Stool) (Immundiagnostik AG, Германия) с референсными значениями исследуемого аналита $\leq 6,5$ мкмоль/г, фекального кальпротектина (ФК) — количественный иммуноферментный метод с использованием тест-системы BÜHLMANN fCAL ELISA (BÜHLMANN Laboratories AG, Швейцария) с референсными значениями определяемого

показателя ≤ 50 мкг/г. Для определения содержания ионов Na^+ и K^+ в кале применялся метод ионоселективного анализа (анализатор электролитов 9180, Roche Diagnostics GmbH, Германия) с последующим расчетом остаточной осмолярности стула (ООС) согласно формуле: $290 \text{ мОсмоль/кг} - 2 [(\text{Na}^+ \text{ ммоль/л}) + \text{K}^+ \text{ ммоль/л}]$ с референсным интервалом (РИ) показателя 50—125 мОсмоль/кг [6].

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием лицензионного программного обеспечения GraphPad Prism 9.5.0 (GraphPad Software, LLC). Анализ данных включает описательную статистику, рассчитанную для непрерывных переменных (среднее значение и стандартное отклонение, медиана (Me) и 25-й и 75-й процентиля [Q25; Q75]). Для оценки качественных признаков вычисляли долю (%) признака. Для сравнения количественных независимых переменных применялся критерий Манна—Уитни, качественных значений — критерий χ^2 с соответствующими поправками. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми различия считали при $p \leq 0,05$.

Результаты

Измерение концентраций ЖК и ФК и ООС было выполнено у 62 пациентов с БК, у 26 — с ЯК, у 20 — с НК и у 15 здоровых лиц.

Установлено, что средние значения концентрации ЖК в стуле были достоверно выше в группе паци-

Таблица 2. Распределение значений остаточной осмолярности стула у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и лиц контрольной группы**Table 2. Distribution of stool osmotic gap values in patients with inflammatory bowel diseases and control group individuals**

Группа исследования, n (%)	Остаточная осмолярность стула		
	0—50 мОсмоль/кг	50—125 мОсмоль/кг	>125 мОсмоль/кг
БК (n=62)	33 (53,2)	18 (29)	11 (17,8)
БК Д+ (n=41)	30 (73,2)	8 (19,5)	3 (7,3)
ЯК (n=26)	8 (30,8)	15 (57,7)	3 (11,5)
ЯК Д+ (n=13)	7 (53,8)	5 (38,5)	1 (7,7)
НК (n=20)	9 (45)	8 (40)	3 (15)
НК Д+ (n=10)	6 (60)	2 (20)	2 (20)
Контроль (n=15)	0	15 (100)	0

Примечание. БК — болезнь Крона, ЯК — язвенный колит, НК — неклассифицируемый колит, Д+ — наличие диарейного синдрома.

ентов с БК ($113,3 \pm 303,1$ мкмоль/г), с ЯК ($41,72 \pm 112,5$ мкмоль/г) и с НК ($44,41 \pm 99,6$ мкмоль/г) по сравнению с контрольной группой ($0,9 \pm 1,35$ мкмоль/г) и не имели различий у пациентов с ЯК и НК (рис. 1а).

Показано, что средние значения концентрации ФК в группе пациентов с БК, ЯК и НК были достоверно ($p < 0,05$) выше по сравнению с контрольной группой ($966 \pm 796,8$ мкг/г, $414,8 \pm 514$ мкг/г, $330,9 \pm 528,9$ мкг/г и $37,07 \pm 24,35$ мкг/г соответственно) (рис. 1б).

Обнаружено, что в группе пациентов с ВЗК низкие значения ООС (< 50 мОсмоль/кг) отмечались в 46,3% случаев ($22,02 \pm 12,14$ мОсмоль/кг), значения в пределах РИ (50—125 мОсмоль/кг) — в 37,9% случаев ($96,94 \pm 21,51$ мОсмоль/кг), высокие значения (> 125 мОсмоль/кг) — в 15,8% случаев ($171,1 \pm 34,89$ мОсмоль/кг), тогда как в группе контроля показатель в 100% случаев находился в пределах РИ ($86,31 \pm 24,91$ мОсмоль/кг). При этом у пациентов с БК с диарейным синдромом соотношение частоты выявления низкой и высокой ООС составило 10:1, тогда как у пациентов с ЯК — 2,5:1 ($p < 0,05$), у пациентов с НК — 3:1 ($p < 0,05$) (табл. 2).

Нами было установлено, что повышенное содержание ЖК в стуле в 51,3% случаев отмечалось у пациентов с БК с диарейным синдромом по сравнению с пациентами с БК без диареи — в 26% случаев со средними значениями концентрации $162 \pm 371,6$ мкмоль/г против $30,8 \pm 70,84$ мкмоль/г соответственно ($p < 0,001$), а также у 55,5% пациентов с НК, имеющих синдром диареи, по сравнению с пациентами с НК без нарушений стула — в 9% случаев ($p = 0,02$) с содержанием ЖК в кале $99,22 \pm 136$ мкмоль/г против $5,3 \pm 17,2$ мкмоль/г соответственно ($p < 0,001$). При этом у пациентов с ЯК не было выявлено достоверных различий по частоте обнаружения и уровню фекальной экскреции ЖК в зависимости от наличия и отсутствия диарейного синдрома — 27,3% ($61,87 \pm 140$ мкмоль/г) и 13,3% ($26,95 \pm 89,75$ мкмоль/г) соответственно (рис. 2а).

Показано, что повышенное содержание ФК у пациентов с БК, ЯК и НК с наличием и отсутствием диарейного синдрома не имеет достоверных различий как по частоте обнаружения (87,1% против 91,3%, 54,5% против 80% и 88,9% против 45,5% соответственно), так и по средним значениям концентрации аналита (1043 ± 811 мкг/г против $835,3 \pm 771,8$ мкг/г, $378 \pm 599,7$ мкг/г против $441,8 \pm 461,6$ мкг/г и $563,4 \pm 718,1$ мкг/г против $140,7 \pm 174,7$ мкг соответственно) (рис. 2б).

Нами было обнаружено, что у 67,2% пациентов с ВЗК, имеющих диарейный синдром, отмечались низкие значения ООС ($23,16 \pm 12,64$ мОсмоль/кг), которые имели обратную корреляцию с высокими значениями ЖК в стуле ($181,7 \pm 364,4,1$ мкмоль/г) ($r = -0,48$, $p = 0,002$). При этом у 51,2% пациентов с ВЗК с диареей и низкими значениями ООС сочетанно определялись высокие значения ЖК в стуле ($134,7 \pm 321,8$ мкмоль/г) и ФК ($1035 \pm 774,4$ мкг/г) ($r = 0,29$, $p = 0,03$), и только у 11,6% пациентов отмечалась изолированная повышенная фекальная экскреция ЖК ($25,96 \pm 65,01$ мкмоль/г) при нормальных значениях ФК ($22,4 \pm 16,11$ мкг/г) (рис. 3а).

Показано, что у пациентов с ВЗК без нарушений стула повышенная фекальная экскреция ЖК отмечалась в 11,6% случаев (у 5 пациентов), которая сочеталась у 2 пациентов с низкими значениями ООС ($13,6$ мОсмоль/кг и $27,9$ мОсмоль/кг), у 2 пациентов — с референсными значениями ООС ($81,5$ мОсмоль/кг и $97,7$ мОсмоль/кг) и с высокой концентрацией ФК ($234,2$ мкг/г и 2000 мкг/г) и у 1 пациента — с высокими значениями ООС ($146,02$ мОсмоль/кг) и ФК ($888,7$ мкг/г) (рис. 3б).

При анализе ассоциации фекальной экскреции ЖК с клиническими параметрами ВЗК установлено, что у пациентов с БК в форме терминального илеита среднее значение концентрации ЖК было достоверно выше по сравнению с пациентами с колитом, илеоколитом и вовлечением верхних отделов ЖКТ ($226 \pm 566,5$ мкмоль/г, $60,01 \pm 135,3$ мкмоль/г,

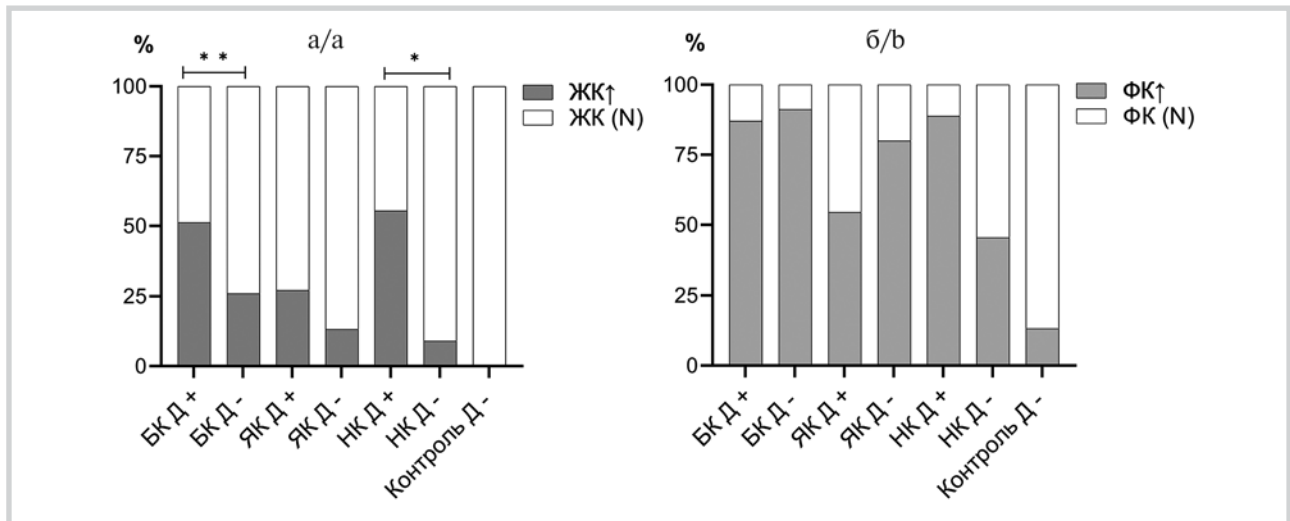


Рис. 2. Частота фекальной экскреции желчных кислот (ЖК) (а) и фекального кальпротектина (ФК) (б) у пациентов с болезнью Крона (БК), язвенным колитом (ЯК), неклассифицируемым колитом (НК) и у лиц контрольной группы с диарейным синдромом (Δ+) и без диарейного синдрома (Δ-); N — содержание аналита в пределах референсных значений (РЗ), ↑ — содержание аналита выше РЗ.
* — $p < 0,05$, ** — $p = 0,06$.

Fig. 2. Frequency of fecal excretion of bile acids (ЖК) (a) and fecal calprotectin (ФК) (b) in patients with Crohn’s disease (БК), ulcerative colitis (ЯК), inflammatory bowel disease unclassified (НК) and in control group with diarrhea (Δ+) and without diarrhea (Δ-); N — analyte content within reference values (RV), ↑ — analyte content above RV.
* — $p < 0,05$, ** — $p = 0,06$.

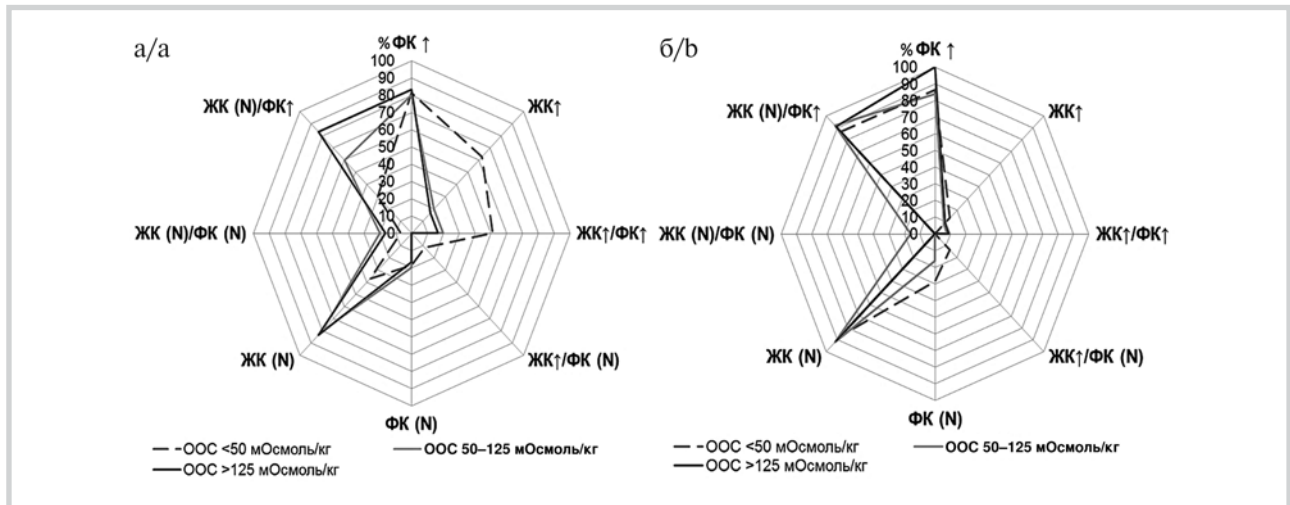


Рис. 3. Диаграмма распределения частот референсных значений (N) и повышенных значений (↑) концентраций желчных кислот (ЖК) и фекального кальпротектина (ФК) в зависимости от содержания остаточной осмолярности стула (ООС) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника с наличием диарейного синдрома (а) и отсутствием диарейного синдрома (б).

Fig. 3. Frequency distribution diagram of reference values (N) and elevated values (↑) concentrations of bile acids (ЖК) and fecal calprotectin (ФК) depending on the content of stool osmotic gap (ООС) in patients with inflammatory bowel diseases with diarrhea (a) and without diarrhea (b).

86,19±152,2 мкмоль/г и 81,8±114,2 мкмоль/г соответственно ($p < 0,05$). Содержание ЖК в стуле у пациентов со стенозирующей формой БК составило 150±479,8 мкмоль/г, тогда как у пациентов с воспалительной формой БК — 85,8±191,5 мкмоль/г ($p < 0,05$),

с пенетрирующим фенотипом БК — 120,6±172,2 мкмоль/г ($p = 0,7$). Кроме того, показано, что частота выявления повышенной фекальной экскреции ЖК у пациентов с БК без хирургического лечения не имеет достоверных различий по сравнению с пациента-

ми с оперативным лечением БК в анамнезе — 41,8% и 44,4% соответственно. Однако у пациентов с БК, перенесших илеоцекальную резекцию, частота выявления и среднее содержание ЖК в стуле достоверно выше по сравнению с пациентами, которым было выполнено хирургическое лечение БК без удаления терминального отдела подвздошной кишки, — 85,7% ($127,7 \pm 116,4$ мкмоль/г) против 18,1% ($21,82 \pm 53,13$ мкмоль/г) соответственно ($p=0,01$). У пациентов с ЯК и НК достоверных различий по частоте выявления и средним значениям концентрации ЖК в стуле в зависимости от локализации воспалительного процесса, тяжести атаки и характера клинического течения установлено не было.

Обсуждение

В дополнение к классической роли детергентов, способствующих растворению и всасыванию пищевых липидов, ЖК были идентифицированы как важные биологически активные молекулы, нарушение метаболизма и сигнализации которых связано с развитием различных метаболических и воспалительных заболеваний, включая ВЗК. Мальабсорбция ЖК присутствует у 50—86% пациентов с ВЗК и может быть обусловлена терминальным илеитом, илеоколитом или резекцией подвздошной кишки при БК и илеоанальным резервуарным анастомозом — ЯК [7, 8]. Нарушение всасывания ЖК при ВЗК приводит к развитию хологенной диареи, стеатореи, значительным изменениям микрофлоры кишечника, повышению проницаемости и прогрессированию воспалительного повреждения слизистой оболочки кишечника [9]. Однако, несмотря на высокую распространенность мальабсорбции ЖК у пациентов с ВЗК, лабораторная оценка данного синдрома остается малодоступной для рутинного использования в клинической практике [1]. При этом показано, что определение фекальной экскреции ЖК позволяет достаточно эффективно проводить неинвазивную оценку мальабсорбции ЖК у пациентов с ВЗК, имеющих хронический диарейный синдром [10, 11], что и послужило основанием для проведения нашего исследования.

Нами было показано, что уровень фекальной экскреции ЖК у пациентов с БК, ЯК и НК достоверно (в 125 раз, 46,3 раза и 49,3 раза соответственно) выше по сравнению со здоровыми лицами, но не различается у пациентов с ЯК и НК ($41,72 \pm 112,5$ мкмоль/г и $44,41 \pm 99,6$ мкмоль/г соответственно) ($p>0,05$).

Мальабсорбция ЖК встречалась у 51,3% пациентов с БК, имеющих диарейный синдром, по сравнению с 26% пациентов без диарейного синдрома с 5-кратным увеличением концентрации ЖК в кале ($162 \pm 371,6$ мкмоль/г) ($p<0,001$), а также определялась в 6 раз чаще у пациентов с НК, имеющих диарейный синдром, по сравнению с пациентами без нарушений стула ($p=0,02$) с концентрацией ЖК в стуле $99,22 \pm 136$

мкмоль/г против $5,3 \pm 17,2$ мкмоль/г соответственно ($p<0,001$). При этом уровень и частота фекальной экскреции ЖК у пациентов с ЯК, имеющих диарейный синдром и без нарушений стула, не показали достоверных различий. Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследований М. Lenicek и соавт. и М. Samillei и соавт., демонстрирующими, что нарушение всасывания ЖК, связанное с развитием хологенной диареи, было зарегистрировано у 50% пациентов с БК [9, 12], а также с результатами исследования Т.А. Miettinen, согласно которым диарея у пациентов с ЯК была обусловлена только снижением абсорбции и повышенной потерей воды и электролитов через поврежденную слизистую оболочку толстой кишки и не зависела от мальабсорбции ЖК [13].

У 62,7% пациентов с ВЗК, имеющих нарушение стула, определялись низкие значения ООС и высокие концентрации ЖК в кале ($r=-0,48, p=0,002$), что подтверждает присутствие секреторного компонента диарейного синдрома, обусловленного нарушением всасывания ЖК. Кроме того, у половины пациентов с секреторным типом диареи уровень фекальной экскреции ЖК положительно коррелировал с концентрацией ФК ($r=0,29, p=0,03$), что указывает на наличие хологенно-воспалительной диареи секреторного типа у пациентов с ВЗК. Полученные результаты согласуются с тем, что нарушение всасывания ЖК у пациентов с БК и ЯК может способствовать развитию провоспалительных реакций слизистой оболочки кишечника как за счет прямого цитотоксического воздействия на эпителиальные клетки кишечника, так посредством нарушения сигнализации рецепторов, активируемых ЖК (FXR, PXR, GPR41), что приводит к дефекту иммунного гомеостаза, повышению проницаемости стенки кишечника, бактериальной транслокации и прогрессированию воспалительного процесса при ВЗК [14].

Уровень фекальной экскреции ЖК у пациентов с терминальным илеитом при БК составил $226 \pm 566,5$ мкмоль/г, что по сравнению с пациентами с колитом, илеоколитом и вовлечением верхних отделов ЖКТ достоверно (в 3,7 раза, 2,7 раза и 2,6 раза соответственно) выше, это подтверждает данные о том, что мальабсорбция ЖК преимущественно обусловлена вовлечением в воспалительный процесс дистального отдела подвздошной кишки при БК [1, 10].

У пациентов со стенозирующей формой БК содержание ЖК в стуле практически в 2 раза выше по сравнению с пациентами с инфильтративно-воспалительной формой ($85,8 \pm 191,5$ мкмоль/г, $p<0,05$), что может свидетельствовать, с одной стороны, о более выраженной мальабсорбции ЖК при осложненном течении БК, а с другой стороны, о возможной роли цитотоксического действия избыточного количества люминальных ЖК, опосредованного дисбиозом микробиоты, в развитии фибротических изменений кишечника при БК. Кроме того, у пациентов с БК,

перенесших илеоцекальную резекцию, повышенная фекальная экскреция ЖК встречалась достоверно (в 4,7 раза) чаще по сравнению с пациентами без оперативного вмешательства на подвздошной кишке ($127,7 \pm 116,4$ мкмоль/г и $21,82 \pm 53,13$ мкмоль/г соответственно) ($p=0,01$), это подтверждает, что удаление части подвздошной кишки значительно сокращает время прохождения ЖК и препятствует их адекватной реабсорбции [15, 16].

Выводы

Определение концентрации ЖК в стуле позволяет диагностировать мальабсорбцию ЖК 1-го типа, а также выделить подгруппы пациентов с хологенным и хологенно-воспалительным типами диарейного синдрома при ВЗК.

Клинически значимая мальабсорбция ЖК ассоциирована с терминальным илеитом, стриктурирующим фенотипом и илеоцекальной резекцией при БК.

Определение фекальной экскреции ЖК может служить потенциальной терапевтической мишенью для разработки новых патогенетически обоснованных методов лечения ВЗК.

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Авторы подтверждают, что статья или ее части ранее не были опубликованы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Vitek L. Bile Acid Malabsorption in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015;21(2):476-483. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000193>
- Hernell O, Stammers JE, Carey MC. Physical-chemical behavior of dietary and biliary lipids during intestinal digestion and absorption. 2. Phase analysis and aggregation states of luminal lipids during duodenal fat digestion in healthy adult human beings. *Biochemistry*. 1990;29(8):2041-2056. <https://doi.org/10.1021/bi00460a012>
- Ticho AL, Malhotra P, Dudeja PK, Gill RK, Alrefai WA. Intestinal Absorption of Bile Acids in Health and Disease. In: *Comprehensive Physiology*. Wiley; 2019:21-56.
- Ao M, Sarathy J, Domingue J, Alrefai WA, Rao MC. Chenodeoxycholic acid stimulates Cl^- secretion via cAMP signaling and increases cystic fibrosis transmembrane conductance regulator phosphorylation in T84 cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2013;305(4):C447-C456. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00416.2012>
- Fitzpatrick LR, Jenabzadeh P. IBD and Bile Acid Absorption: Focus on Pre-clinical and Clinical Observations. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:564. PMID: 32595517; PMCID: PMC7303840. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00564>
- SHIAU Y-F. Stool Electrolyte and Osmolality Measurements in the Evaluation of Diarrheal Disorders. *Annals of Internal Medicine*. 1985;102(6):773. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-102-6-773>
- Gothe F, Beigel F, Rust C, Hajji M, Koletzko S, Freudenberg F. Bile acid malabsorption assessed by 7 alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one in pediatric inflammatory bowel disease: Correlation to clinical and laboratory findings. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(9):1072-1078. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.02.027>
- Wilson A, Almousa A, Teft WA, Kim RB. Attenuation of bile acid-mediated FXR and PXR activation in patients with Crohn's disease. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1866. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58644-w>
- Lenicek M, Duricova D, Komarek V, Gabrysova B, Lukas M, Smerhovsky Z, Vitek L. Bile acid malabsorption in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011;17(6):1322-1327. <https://doi.org/10.1002/ibd.21502>
- Rutgeerts P, Ghoos Y, Vantrappen G. Kinetics of primary bile acids in patients with non-operated Crohn's disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 1982;12(2):135-143. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1982.tb00950.x>
- Duboc H, Rajca S, Rainteau D, Benarous D, Maubert MA, Quervain E, Thomas G, Barbu V, Humbert L, Despras G, Bridonneau C, Dumetz F, Grill JP, Masliah J, Beaugerie L, Cosnes J, Chazouillères O, Poupon R, Wolf C, Mallet JM, Langella P, Trugnan G, Sokol H, Seksik P. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2013;62(4):531-539. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302578>
- Camilleri M, Nadeau A, Tremaine WJ, Lamsam J, Burton D, Odunsi S, Sweetser S, Singh R. Measurement of serum 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one (or 7 α C4), a surrogate test for bile acid malabsorption in health, ileal disease and irritable bowel syndrome using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Neurogastroenterology & Motility*. 2009;21(7):734-e43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01288.x>
- Miettinen TA. The role of bile salts in diarrhoea of patients with ulcerative colitis. *Gut*. 1971;12(8):632-635. <https://doi.org/10.1136/gut.12.8.632>
- Sun R, Xu C, Feng B, Gao X, Liu Z. Critical roles of bile acids in regulating intestinal mucosal immune responses. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2021;14:175628482110180. <https://doi.org/10.1177/17562848211018098>
- Hofmann AF. The syndrome of ileal disease and the broken enterohepatic circulation: choleraic enteropathy. *Gastroenterology*. 1967;52(4):752-757.
- Aldini R, Roda A, Festi D, et al. Bile acid malabsorption and bile acid diarrhea in intestinal resection. *Digestive Diseases and Sciences*. 1982;27(6):495-502. <https://doi.org/10.1007/BF01296727>

Поступила 21.04.2023

Received 21.04.2023

Принята к печати 18.09.2023

Accepted 18.09.2023