



Н. В. Пузир<sup>1</sup>, П. В. Федорук<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

<sup>2</sup> Київська міська клінічна лікарня № 10

## Клінічне значення кислототвірної функції шлунка та мікрофлори травного тракту у розвитку жовчнокам'яної хвороби

Жовчнокам'яна хвороба — одне з найпоширеніших захворювань травної системи у світі. Повідомляють про нові аспекти патогенезу жовчних каменів, що зумовлює складність профілактики жовчнокам'яної хвороби. Згідно з даними літератури, кожен вид жовчних конкрементів має свій патогенез формування. Якнайповніше розуміння процесу холелітогенезу в конкретному випадку може сприяти зменшенню ризику виникнення цього захворювання. Недостатньо вивченим є клінічне значення кислототвірної функції шлунка та мікрофлори травного тракту у розвитку жовчнокам'яної хвороби.

**Ключові слова:** жовчнокам'яна хвороба, холелітіаз, пігментні камені, холестеринові камені, кислототвірна функція шлунка, гіпохлоргідрія, ахлоргідрія, синдром надлишкового бактеріального росту, *Helicobacter pylori*.

**Ж**овчнокам'яна хвороба (ЖКХ) — одна з найчастіших причин операцій на черевній порожнині, яка асоціюється з високим рівнем смертності. Її поширеність та первинна захворюваність варіюють залежно від регіону. В країнах Західної Європи поширеність ЖКХ становить у середньому 7,9 % для чоловіків та 16,6 % для жінок [1], у країнах Азії — 3–15 %, у країнах Африки — менше ніж 5 % [2, 3], у Китаї — 4,21–11,0 % [4]. Найбільша поширеність ЖКХ — серед корінних мешканців США — індіанців племені піма, які проживають у штатах Арізона та Мехіко: серед жінок віком 25–34 роки — до 73 %, серед чоловіків віком понад 65 років — 68 % [5].

Патоморфологічним субстратом ЖКХ є наявність каменів у жовчному міхурі та/або в жовчних протоках. Клінічно холелітіаз може виявлятися розвитком холециститу, холангіту, гострого панкреатиту, механічної жовтяниці, біліарного цирозу печінки, спричиняти рак жовчних проток та жовчного міхура. Найчастіше ЖКХ перебігає безсимптомно, ускладнюючись на пізніх етапах. У наукових роботах, кількість яких постійно поповнюється, виявляють нові аспекти

патогенезу жовчних каменів, що зумовлює складність профілактики ЖКХ. Існує тісний зв'язок між розвитком ЖКХ та багатьма захворюваннями і станами (цукровий діабет, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, цироз печінки, метаболічний синдром, атеросклероз, паразитарні інвазії жовчних проток, резекція кишечника, спінальна травма тощо). Також наявність ЖКХ корелює з віком, переважно жіночою статтю, вагітністю, спадковістю, ожирінням, різким схудненням, прийомом медикаментів (соматостатин, пероральні контрацептиви, антибіотики), характером їжі, чинниками довкілля та способом життя. В розвинених країнах на поширеність цієї хвороби значною мірою впливає «західний» тип дієти з підвищеним споживанням червоного м'яса, тваринних жирів та простих вуглеводів у вигляді десертів, солодких напоїв і недостатнім споживанням свіжих овочів та фруктів, морепродуктів, м'яса птиці, висівок [6]. Недостатньо дослідженою є роль кислототвірної функції шлунка та мікрофлори кишечника у розвитку ЖКХ.

Широке впровадження в клінічну практику хірургічних малоінвазивних методик, таких як лапароскопічна холецистектомія, ендоскопічна

ретроградна холангіопанкреатографія та ендоскопічна папілосфінктеротомія, сприяло поліпшенню результатів лікування ЖКХ. Попри це, поширеність ЖКХ останніми роками має стійку тенденцію до зростання, зокрема в Україні [7]. Очікується також збільшення поширеності захворювання у зв'язку зі «старінням нації». Ці факти змушують проаналізувати відомі причини холелітіазу, а також окреслити перспективні напрями досліджень у цій сфері.

### Види жовчних каменів

Види жовчних каменів, які трапляються найчастіше і згадуються у більшості класифікацій: холестеринові, пігментні (коричневі та чорні), змішані. З розвитком інфрачервоної спектроскопії з'явилися деталізовані класифікації жовчних каменів. Так, Т. Qiao (2013) [8] на підставі високоточних даних виділив 8 основних видів каменів та понад 10 підвидів. Основні види: холестеринові, пігментні, кальцієво-карбонатні, кальцієво-стеаринові, фосфатні, протеїнові, цистинові та змішані. Проте деталізовані класифікації не набули широкого клінічного застосування. Останні дослідження встановили, що для певного виду каменів характерний конкретний патогенез [8, 9]. У нашій публікації розглянуто патогенез пігментних та холестеринових каменів з огляду на роль кислотозалежних захворювань шлунка та бактерій травного тракту.

### Патогенез пігментних каменів

Чорні конкременти, або чисті пігментні камені, мають низку відмінностей від коричневих пігментних каменів. Основним компонентом обох підвидів пігментних каменів є білірубінат кальцію, проте чорні конкременти не пов'язані з інфекцією жовчних проток. Їх діагностують після гемолітичної жовтяниці чи спадкових порушень обміну гемоглобіну. В їх складі рідко виявляють бактерії. Місцем виникнення таких каменів у більшості випадків є жовчний міхур, а коричневих — загальна жовчна протока (ЗЖП). Чорні пігментні камені виявляють найчастіше у дітей.

Патогенез коричневих каменів є складним, враховуючи всі можливі чинники. Т. Макі (1966) першим обґрунтував роль бактерій у виникненні коричневих каменів. На його думку, коричневі конкременти формуються внаслідок патогенного впливу  $\beta$ -глюкоронідази, яка синтезується бактерією *Escherichia coli* [10]. Способом транслокації *E. coli* може потрапляти у систему ворітної вени, а звідти — в жовчні шляхи. Проте Т. Макі вважав, що більш імовірною для розвитку коричневих пігментних каменів є «висхідна

інфекція». В Японії відносно високою є поширеність атрофічного гастриту з гіпо- та ахлоргідрією [11], яка, на думку Т. Макі, може посилювати бактеріальний ріст у дванадцятипалій кишці (ДПК) та спричиняти ретроградне поширення інфекції у жовчних протоках. Концепцію висхідної інфекції підтримав Т. Lotveit (1978) [12]. Радянський хірург Я. Д. Вітебський (1988) також наголошував на важливому значенні бактерицидної дії соляної кислоти шлунка. Він відзначав, що жовч, отримана з жовчного міхура під час операцій на органах черевної порожнини, була інфікованою в усіх випадках вираженої гіпо- та ахлоргідрії шлунка [13]. І. Littmann (1985) при описі техніки резекції шлунка також згадував про виражену інфікованість шлункового вмісту при анацидності [14].

У нормі жовч є стерильною і активність  $\beta$ -глюкоронідази в ній не визначається. Білірубін жовчі перебуває у водорозчинній формі. Після розпаду еритроцитів у печінці він зв'язується із глюкуроновою кислотою і в такому вигляді екскретується в жовч. Білірубину глюкоронід (розчинний або кон'югований білірубін) за наявності  $\beta$ -глюкоронідази гідролізується до глюкуронової кислоти та вільного білірубину, який з'єднується з іонами  $Ca^{2+}$  з утворенням нерозчинного білірубінату кальцію. Інші бактерії, котрі продукують  $\beta$ -глюкоронідазу, — *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Ruminococcus*, також виявляють у жовчі у пацієнтів з каменями ЗЖП [15]. Своєрідним буфером іонів  $Ca^{2+}$  є жовчні солі, які утворюють з кальцієм розчинні сполуки, зменшуючи його активність у жовчі [16]. Інші важливі бактеріальні ферменти — фосфоліпаза та гідроксилази, котрі також виявляють у жовчі, можуть безпосередньо посилювати літогенез.

Для формування коричневих каменів необхідна ще одна умова — порушення відтоку жовчі з подальшим біліарним стазом. За теорією Т. Макі, причиною цього найчастіше є папіліт великого дуоденального соска, який розвивається внаслідок дуоденіту невідомого походження або міграції печінкових паразитів та їх яєць крізь ампулу Фатера [10]. Поява в жовчі біліарного «сладжу» також може провокувати порушення її відтоку.

Біліарний сладж (від *англ.* sludge — осад, відстій), який містить мікроконкременти, при проходженні крізь ампулу Фатера може спричинити її набряк, транзиторний спазм сфінктера Одді чи папілярний стеноз [17]. За тривалої міграції сладжу в ампулі Фатера виникають прогресуючі незворотні запальні зміни з подальшим її склерозуванням та дисфункцією сфінктера Одді. З часом може виникнути хронічна

часткова обструкція ЗЖП та головної панкреатичної протоки. Еволюція запальних змін ампули Фатера може супроводжуватися розвитком характерної рецидивуючої симптоматики. У 10–40 % випадків гострого панкреатиту не вдається виявити причину, тому такі стани називають ідіопатичними [18]. Роль сладжу у виникненні гострого рецидивуючого панкреатиту часто є недооціненою, оскільки кристали моногідрату холестерину разом з гранулами білірубінату кальцію можуть бути причиною нападів [19]. Тому при встановленні діагнозу «ідіопатичний панкреатит» необхідно виключити наявність біліарного сладжу за допомогою мікроскопії жовчі [18]. Ультрасонографія жовчних проток також може виявити біліарний сладж, проте мікроскопія жовчі є чутливішим методом дослідження «прихованого» сладжу.

У дослідженні S. Lee (1988) [19] протягом більше ніж трьох років кожних 6 міс виконували ультрасонографію 96 пацієнтам, у яких під час першого обстеження було виявлено біліарний сладж у жовчних протоках чи/та жовчному міхурі. В 17 (17,7 %) пацієнтів він зник і більше не виявлявся; у 58 (60,4 %) пацієнтів він то зникав, то знову виявлявся, а у 8 (8,3 %) виникли «безсимптомні» камені. У 6 (6,3 %) пацієнтів сладж призвів до тяжких приступів болю з розвитком (чи без) гострого рецидивуючого панкреатиту. Отже, біліарний сладж у частини пацієнтів є прекурсором ЖКХ [19].

У досліді Zhi Xu (2007) з частковим перев'язуванням ЗЖП у гвінейських морських свинок встановлено, що для утворення пігментних каменів більше значення має порушення відтоку жовчі, ніж бактеріальна контамінація [16]. Ключову роль тут відіграє біліарний стаз вище за місце стриктури із підвищенням концентрації жовчі, посиленням утворення слизу та збільшенням активності іонів кальцію. Такий патогенез має місце при неоплазіях, травматичних чи ятрогенних пошкодженнях жовчних проток з розвитком рубцевих стриктур, при хронічному індуративному панкреатиті, паразитарних інвазіях жовчних проток, уроджених анатомічних особливостях жовчних проток і ДПК (аномальне панкреатобіліарне з'єднання, періампулярні дивертикули ДПК, S-подібний вигин дистального відділу ЗЖП) та первинному склерозувальному холангіті.

Преципітація жовчі — початкова стадія утворення коричневих каменів, яка може існувати тривалий час без клінічних виявів за умов задовільного відтоку жовчі. Навіть при бактобілії симптоми можуть не виявлятися, оскільки жовч має бактеріостатичні та бактеріцидні властивості завдяки

малим концентраціям імуноглобулінів А, G та M і жовчним солям. Поліантибіотикорезистентні бактерії здатні синтезувати мембранні транспортні білки, які дають їм змогу існувати в певних біологічних середовищах, навіть за наявності жовчних солей, що зумовлює хронічний процес. Пертурбації у вродженій імунній системі можуть спричинити схильність до біліарної інфекції.

Важливу роль в агрегації гранул білірубінату і кристалів холестерину *in vitro* та *in vivo* відіграє слиз жовчних проток. Продукція слизу регулюється запальними медіаторами, насамперед мембранними ліпополісахаридами (ЛПС) бактерій та фактором некрозу пухлини- $\alpha$  людини. ЛПС бактерій можуть надходити в печінку з кишечника крізь порталну вену і разом з персистенцією бактерій у жовчі модулюють епітелій жовчних проток у бік посиленого утворення муцину. ЛПС різних бактерій мають неоднакову здатність впливати на секрецію муцину [20]. Більшість мікроорганізмів, котрі виявляють у жовчних протоках, здатні синтезувати слиз — аніонний глікопротеїн (глікокалікс). Згідно з даними L. Stewart (2000), для формування первинних каменів ЗЖП більше значення має синтез бактеріального муцину, ніж продукція  $\beta$ -глюкоронідази [21]. Вплив посиленої продукції слизу на формування як холестеринових, так і білірубінових каменів пояснює той факт, що більшість жовчних каменів є композитними [22].

На сьогодні точно не відомо, виникає сладж унаслідок інфікування жовчних проток чи порушення фізико-хімічних властивостей жовчі. Ймовірно, ці процеси перебігають синхронно, але для підтвердження цього припущення потрібно провести додаткові дослідження.

### **Кислотність шлунка та синдром надмірного бактеріального росту кишечника**

У західних країнах атрофічний гастрит з ахлоргідрією має латентний перебіг у 2–6 % населення [23]. Основним чинником атенуації та загибелі бактерій у шлунку є соляна кислота шлункового соку, що визначає співвідношення і кількість бактерій в інших відділах травного тракту. В організмі людини зменшенню бактеріального росту у тонкій кишці сприяє швидкий транзит хіму, протимікробні пептиди, протеолітичні ферменти та жовч [24]. У здорової дорослої людини мікрофлора тонкої кишки містить  $10^3$ – $10^4$  бактерій на 1 мл її вмісту, а в дистальному відділі клубової кишки — до  $10^6$  бактерій [25]. Синдром надмірного бактеріального росту (СНБР) тонкої кишки описано як стан, за якого проксимальний відділ тонкої кишки протягом тривалого часу

містить  $10^5$  бактерій на 1 мл вмісту і більше [26]. У шлунку діагностують СНБР у разі наявності  $10^3$ – $10^4$  бактерій на 1 мл вмісту [25, 27].

У нормі мікрофлора в шлунку є транзиторною і представлена бактеріями з їжі та ротової порожнини. Персистенція мікроорганізмів і надмірний бактеріальний ріст у шлунку та ДПК часто трапляються при станах зі зниженою секрецією соляної кислоти [28], при тривалому застосуванні антисекреторних препаратів [27] та після стовбурової ваготомії. Характеристики бактеріальної колонізації шлунка залежать від ступеня зниження кислотності шлункового секрету [28]. Мікроорганізми слини виживають при  $\text{pH} > 4$ , а колі-флора — при  $\text{pH} > 5$  [29]. При  $\text{pH}$  шлункового соку менше ніж 4 бактерії гинуть через 10 хв [30]. Ці факти мають важливе клінічне значення, оскільки СНБР може призводити до таких серйозних наслідків, як синдром мальабсорбції [31], кишкові інфекції [28, 29, 32] та утворення потенційно канцерогенних сполук — Н-нітрозамінів, ацетальдегіду тощо [33]. Важливим є також той факт, що при СНБР у просвіті шлунка значно збільшується вміст некон'югованих жовчних кислот щодо кон'югованих [27]. Як відомо, некон'юговані жовчні кислоти мають вираженішу цитотоксичну дію, ніж кон'юговані [34], а пошкоджувальний вплив останніх на слизову оболонку шлунка є  $\text{pH}$ -залежним [35].

Колонізація оральної та фекальної флори в ДПК має місце у більшості амбулаторних пацієнтів, які тривалий час приймають омепразол у дозі 20–40 мг/добу [36]. Особливо схильні до розвитку СНБР особи літнього віку через недостатність секреції кислоти в шлунку, стаз кишечника та вживання препаратів, які знижують моторику кишок. Часто наявність СНБР недооцінюють в осіб цієї вікової категорії.

Діагностика СНБР є складною через імовірність технічної помилки при різних методиках, неточність експрес-методів та інвазивність культурального методу. Найхарактернішою гістологічною знахідкою при СНБР у ДПК є вкорочення ворсинок слизової оболонки. До інших змін належать витончення слизової оболонки, зменшення глибини крипти, збільшення кількості інтраепітеліальних лімфоцитів. Регрес морфологічних відхилень відзначено після лікування антибіотиками, що свідчить про бактеріальну етіологію запальних змін [37]. Проте у більшості пацієнтів гістологічні зміни слизової оболонки не корелюють із СНБР [38] і тому не можуть вважатися головним діагностичним критерієм цього синдрому. У біоптатах з ДПК виявляють ознаки запалення в 14–27 % випадків, навіть якщо при

ендоскопічному дослідженні слизова оболонка мала нормальний вигляд, тому ендоскопічна картина не є надійним показником для встановлення відсутності запалення в ДПК [39, 40].

S. Fujimori (2014) за допомогою капсульної ендоскопії встановив, що вживання 20 мг омепразолу 1 раз на добу протягом 2 тиж призвело до виникнення ерозій чи збільшення розміру наявних ерозій тонкої кишки у 2 з 6 волонтерів. Стан кишечника оцінювали до та після курсу прийому препарату [41].

У метааналізі W. Lo (2013) виявлено, що зв'язок тривалої антисекреторної терапії з виникненням СНБР тонкої кишки є статистично значущим у тому випадку, коли дослідження СНБР виконують за допомогою високоточного методу аспірування вмісту ДПК та/або початкового відділу порожньої кишки з подальшим культурологічним дослідженням. Глюкозо-гидрогеновий дихальний тест є неточним і часто не підтверджує наявності такого зв'язку [42]. Культтивування тонкокишкового аспірату визнано золотим стандартом діагностики СНБР. Оскільки цей метод є інвазивним і має низький комплаєнс у пацієнтів, необхідно чітко встановити клінічні показання до його проведення [43].

### **Роль бактерії *Helicobacter pylori* у виникненні синдрому надмірного бактеріального росту**

Існують прямі та непрямі докази того, що атрофія слизової оболонки тіла шлунка призводить до гіпохлоргідрії [44]. Вплив бактерії *Helicobacter pylori* на розвиток СНБР полягає у тому, що вона спричиняє атрофію слизової оболонки шлунка і, як наслідок, — зниження секреції соляної кислоти [45]. При гіпохлоргідрії у пацієнтів з інфекцією *H. pylori* в шлунку часто спостерігають надмірний ріст інших бактерій [46]. Розвитку атрофії за наявності *H. pylori* сприяє тривала антисекреторна терапія [47].

Згідно з настановою «Ведення інфекції *H. pylori* — Маастрихт IV/доповідь консенсусу у Флоренції» (2010), успішна ерадикація *H. pylori* може підвищувати, знижувати або не мати ефекту на шлункову секрецію кислоти [44, 48]. Рівень секреції кислоти за наявності інфекції *H. pylori* залежить від початкового типу гастриту. При переважанні ураження антрального відділу шлунка (неатрофічний гастрит) секреція кислоти збільшується за рахунок гіпергастринемії та зниження секреції соматостатину антральним відділом шлунка. Клінічно це часто призводить до розвитку виразок ДПК або невиразкової диспепсії. При



домінуванні запалення в тілі шлунка (атрофічний гастрит) секреція кислоти знижується, незважаючи на такі самі гормональні зміни. Такий тип гастриту пов'язаний з дисплазією та раком шлунка [49]. Лікування інфекції *H. pylori* усуває запалення шлунка і сприяє частковій корекції гіперчч гіпосекреторних станів, а також може запобігти прогресуванню атрофії [48, 50]. М. Ito (2002) встановив, що процес атрофії після ерадикації може бути зворотним як в антральному відділі, так і в тілі шлунка [51]. Консенсус Маастрихт-IV також вказує, що наявність того чи того типу гастриту не може бути аргументом проти ерадикації *H. pylori*. Ерадикація *H. pylori* не лише усуває симптоми функціональної диспепсії, зменшує ризик виразкування та новоутворень шлунка [48], а і є невід'ємною складовою лікування СНБР.

### Спосіб інфікування жовчних проток

Висхідна інфекція за нормальних умов є малоімовірною. Фізіологічна різниця тисків у ЗЖП та ДПК, а також адекватний тонус сфінктера Одді перешкоджають інфікуванню жовчних шляхів. Рефлюкс дуоденального вмісту в жолодох вірогідний при дисфункції сфінктера Одді, а також після ендоскопічної папілосфінктеротомії, білідигестивних анастомозів [52] та після ендоскопічного стентування жовчних проток [53].

Інший спосіб інфікування — лімфогенна та гематогенна бактеріальна транслокація. В здорової людини поодинокі бактерії можуть проникати до *lamina propria* слизової оболонки, а також у мезентеріальні лімфовузли, що необхідно для забезпечення антигенних стимулів імунної системи. При цьому збудник швидко деактивується лімфоїдною тканиною [54]. При хронічному запаленні в слизовій оболонці шлунка чи тонкої кишки порушується її бар'єрна функція, збільшується проникність судин і масштаб бактеріальної міграції. Запалення слизової оболонки шлунка та ДПК часто пов'язане з наявністю ЖКХ. За різними даними, серед пацієнтів, котрим виконували езофагогастродуоденоскопію (ЕГДС) перед плановою холецистектомією, патологічні знахідки запальної природи в шлунку та ДПК виявляють у 43—74 % випадків [55—57]. Причому у пацієнтів з ЖКХ у більшості випадків запальні зміни слизової оболонки верхніх відділів травного тракту пов'язані з інфекцією *H. pylori* в шлунку [55, 58].

С. Wells (1987) дослідив, що транслокація кишкових бактерій до інших органів відбувається за допомогою макрофагів [59]. Також можлива пряма бактеріальна транслокація крізь слизову оболонку — інтер- і трансцелюлярно. Най-

сприйнятливішим до інфікування є орган з морфологічними та функціональними порушеннями (наприклад, жовчний міхур з дискінезією та хронічним запаленням). В англійській літературі стан збільшеної проникності травного тракту для бактерій позначають терміном «leaky gut syndrome», який набуває популярності.

У численних дослідях на тваринах доведено, що ахолія, імуносупресія, ендотоксемія та втрата бар'єрної функції слизової оболонки суттєво посилюють бактеріальну транслокацію у внутрішні органи та мезентеріальні лімфовузли [60, 61]. N. Ambrose (1984) повідомив, що бактеріальна транслокація значно посилюється в осіб з хворобою Крона [62]. В експерименті на кролях J. Dinsmore (1997) установив, що нормальна кислотність шлункового соку захищає від надмірної бактеріальної колонізації травного тракту, а також значно знижує бактеріальну транслокацію [63].

Збільшення кількості бактерій у просвіті кишки не завжди означає посилення бактеріальної транслокації. Більше значення мають стан імунної системи та моторика кишечника [64]. За даними літератури, СНБР часто супроводжує посилення бактеріальної транслокації, а отже, є ймовірним чинником ризику.

### Патогенез холестеринових каменів з огляду на роль мікрофлори травного тракту

Холестеринові камені в більшості випадків утворюються в жовчному міхурі. Найбільшу небезпеку становлять дрібні конкременти (діаметром 1—5 мм). Вони можуть вклинюватися в міхуровій протоці або мігрувати в ЗЖП, вклинюючись в ампулі Фатера з розвитком гострої симптоматики.

Більшість даних літератури вказують на те, що первинним патофізіологічним дефектом у виникненні холестеринових каменів є порушення метаболізму та секреції холестерину, а також жовчних кислот. Однак дедалі більше з'являється повідомлень про те, що бактерії травного тракту можуть регулювати метаболізм жовчних кислот, змінюючи їх кількість та склад [65].

Індекс насиченості жовчі холестерином — важливий чинник холелітогенезу, але не ключовий. Перенасичення жовчі холестерином не є рідкісним станом серед здорових представників європеїдної раси, проте холестеринові камені трапляються не у всіх осіб з високим рівнем холестерину в жовчі. Гідрофобні жовчні кислоти, які в нормі містяться в жовчі людини, спричиняють запалення та апоптоз *in vitro* та, ймовірно, *in vivo* [66]. Надлишок дезоксихолевої кислоти зменшує час нуклеації кристалів холестерину в жовчі, а отже, спричиняє літогенез [67]. І навпаки, гідро-

фільна жовчна кислота (урсодезоксихолева) зменшує запалення слизової оболонки жовчного міхура і концентрацію білків у жовчі [68], а також може повільно розчиняти вже сформовані холестеринові конкременти [69]. Імовірно, запалення слизової оболонки жовчного міхура та жовчних проток, що підтримується гідрофобними жовчними кислотами, є первинним ключовим чинником холелітогенезу холестеринових каменів [70].

Вплив запалення на формування холестеринових конкрементів продемонстровано на генетично модифікованих мишах, у яких було сформовано недостатність зрілих Т- і В-лімфоцитів [71]. Контрольною групою були дикі миші. При вживанні літогенної дієти холестеринові камені значно частіше утворювалися в диких мишей з природним імунітетом, хоча кристали холестерину були наявні в жовчі мишей обох груп. Це означає, що, ймовірно, кристали холестерину моногідрату спричиняють запалення слизової оболонки жовчних проток за участю набутого імунітету, переважно завдяки функції Т-лімфоцитів [71]. Хронічне запалення в жовчному міхурі призводить до первинної папілярної гіперплазії слизової оболонки, що зумовлює посилення утворення слизу.

Вторинні жовчні кислоти — дезоксихолева (ДХК) та літохолева (ЛХК) є гідрофобними і утворюються з первинних жовчних кислот у просвіті товстої кишки під дією двох бактеріальних ферментів — 7 $\alpha$ -гідроксилази та холігліцин-гідролази. ДХК та ЛХК накопичуються в пулі жовчних кислот унаслідок пасивної абсорбції крізь слизову оболонку товстої кишки, а також через фізіологічну неможливість печінки відновити ДХК та ЛХК до відповідних первинних кислот. ЛХК інтенсивніше виводиться з організму з фекаліями, тому значно менше накопичується в ентерогепатичній циркуляції. Велика кількість бактерій, котрі синтезують 7 $\alpha$ -гідроксилазу, та висока активність цього ферменту у фекаліях прямо пропорційно корелюють зі збільшеною кількістю ДХК у жовчі пацієнтів з холестериновими каменями [72, 73]. Призначення пацієнтам антибіотиків значно зменшує у калі кількість бактерій, які синтезують 7 $\alpha$ -гідроксилазу, рівень ДХК у жовчі та індекс насиченості жовчі холестерином [72], що підтверджує походження ДХК. Після відміни антибіотиків ці показники поступово повертаються до початкового рівня.

У численних дослідженнях встановлено, що збільшення відносного рівня ДХК у плазмі крові та жовчі пов'язане зі збільшенням часу транзиту по товстій кишці та підвищенням рН фекалій [74]. Закрепи є частим симптомом при СНБР [75]. Високі концентрації вторинних жовчних

кислот у фекаліях, крові та жовчі пов'язані не лише з патогенезом ЖКХ, а й з колоректальним раком [76] та рецидивуючим панкреатитом [77]. Вплив мікрофлори травного тракту на метаболізм жовчних кислот означає, що бактерії пов'язані з виникненням холестеринових каменів [78]. Щодо кислототвірної функції шлунка, то дані про прямий зв'язок гіпо- та ахлоргідрії з виникненням холестеринових каменів чи рівнем ДХК у крові/жовчі відсутні, що має стати предметом нових досліджень.

Важливим чинником розвитку холестеринових та змішаних каменів є атонія жовчного міхура. Вона часто має місце у літніх осіб [79], при цукровому діабеті [80], вагітності [81], прийомі октреотиду, а також при тривалому прийомі антисекреторних препаратів, які часто призначають при симптомах гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби [82]. Також є дані, що скоротливу функцію жовчного міхура знижують гідрофобні жовчні кислоти [83].

На відміну від пацієнтів з коричневими каменями в осіб з холестериновими конкрементами живі бактерії в жовчних протоках та в самих конкрементах виявляють набагато рідше. Це дає підставу вважати, що такий тип конкрементів формується в асептичних умовах, а бактерії приєднуються до цього процесу вторинно [84]. Дані культуральних методів виявлення інфекції не враховують імовірність звільнення жовчних проток від бактерій, які могли бути наявні на момент початку формування каменів і після їх загибелі залишилися ДНК [84]. За допомогою полімеразної ланцюгової реакції можна виявити ДНК бактерій як маркер інфекції в більшості таких каменів [85]. Цікаво, що ДНК мікроорганізмів виду *Helicobacter*, зокрема *H. pylori*, разом з іншими бактеріями часто можуть виявляти у стінці жовчного міхура, в жовчі та каменях у пацієнтів з холестериновими каменями [86]. Живі бактерії *Helicobacter* у жовчних протоках при ЖКХ виявляють значно рідше [87], що може вказувати на зниження їх життєздатності після перебування в жовчі. Припускають, що за певних патологічних умов (наприклад, обструкція жовчних проток) склад жовчі порушується, а її інгібувальний ефект на ріст *H. pylori* може зменшуватися або взагалі зникати [88]. Хоча пряма літогенна дія бактерій роду *Helicobacter* не доведена, ці мікроби можуть бути чужорідними тілами, навколо яких формуються камені [89]. Імовірно, головну роль у виникненні холестеринових каменів відіграють інші чинники, а наявність *H. pylori* пов'язана із гострим запаленням слизової оболонки жовчного міхура [89].

### Зв'язок кислотності шлунка з дефіцитом мікро- та макроелементів

У шлунку за участю соляної кислоти та пепси-ну відбувається протеоліз білка їжі та активація вивільнених мікроелементів для ефективного всмоктування їх у кишечнику [90]. Гіпо- та ахлоргідрія призводять до порушення цього процесу і, як наслідок, — до зниження абсорбції заліза, кальцію, магнію, цинку та кобаламіну. Дефіцит цих речовин збільшує схильність до багатьох хронічних захворювань.

Особливої уваги заслуговує дефіцит заліза, роль якого в патогенезі ЖКХ нині досліджують [91]. Дефіцит заліза в організмі людини призводить до порушення процесу кровотворення, що клінічно виявляється залізодефіцитною анемією. Дефектні еритроцити зазнають посиленої елімінації в печінці та селезінці, що супроводжується посиленням утворення білірубину. Рівень останнього зростає в плазмі крові і жовчі. Також є дані, що дефіцит заліза в організмі порушує метаболізм деяких ферментів печінки, причому концентрація холестерину в жовчі збільшується незалежно від рівня холестерину в плазмі крові [91, 92]. Таким чином виникає дисбаланс компонентів жовчі, створюються умови для посиленого утворення білірубінату кальцію та кристалів холестерину. В численних дослідженнях продемонстровано, що при залізодефіцитній анемії суттєво зростає ризик виникнення як холестеринових, так і пігментних конкрементів [91–93].

Між залізодефіцитною анемією та інфекцією *H. pylori* існує прямий зв'язок. Ерадикація цієї бактерії підвищує рівень гемоглобіну при залізодефіцитній анемії [94].

У стані гіпохлоргідрії шлунок містить зменшену кількість аскорбінової кислоти (АК) — антиоксиданту, який інгібує місцеву мутагенну дію N-нітрозамінів та інших шкідливих речовин, кількість яких збільшується при СНБР. АК накопичується в слизовій оболонці шлунка, а в шлунковому соку здорового шлунка її концентрація вища, ніж у плазмі крові. При інфекції *H. pylori* концентрація АК у шлунку зменшується, при ахлоргідрії вона майже відсутня [95, 96]. Згідно з результатами досліджень на тваринах, вітамін С зменшує ризик виникнення холестеринових каменів, змінює склад жовчі на користь гідрофільних жовчних кислот [97], змен-

шує відносну концентрацію холестерину в жовчі [98] та значно збільшує час нуклеації кристалів холестерину [97]. Достатнє добове надходження АК суттєво (майже вдвічі) зменшує ризик виникнення холестеринових каменів у людей [99]. В метааналізі 51 дослідження впливу вітаміну С на рівень холестерину в плазмі крові людей виявлено сильний обернено пропорційний зв'язок ( $p < 0,005$ ) між концентрацією вітаміну С у плазмі крові та відсотковими відхиленнями концентрацій загального холестерину в крові [100]. Таким чином, АК має важливе значення в профілактиці ЖКХ, а гіпо-/ахлоргідрія шлунка порушує біодоступність цього вітаміну.

### Висновки

Формування жовчних каменів — тривалий патологічний процес, на який зазвичай впливає одразу кілька чинників. Якнайповніше розуміння патогенезу холелітіазу в конкретному випадку може сприяти зменшенню ризику виникнення жовчнокам'яної хвороби. Клінічне значення захворювань шлунка та синдрому надмірного бактеріального росту недооцінене у виникненні жовчнокам'яної хвороби. Доведено, що однією з найчастіших причин багатьох захворювань шлунка є бактерія *H. pylori*. Оскільки інфекція *H. pylori* у шлунку може по-різному впливати на секрецію соляної кислоти, діагностику кислототвірної функції шлунка необхідно проводити лише після діагностики та ерадикації цієї бактерії, а також після ендоскопічного дослідження верхніх відділів травного тракту з метою оцінки слизової оболонки та виключення органічної патології. Оцінка кислототвірної функції шлунка та її корекція при гіпо- та ахлоргідрії можуть усунути синдром надмірного бактеріального росту та інші кислотозалежні захворювання і є важливою складовою комплексної профілактики та лікування жовчнокам'яної хвороби на фізикохімічній стадії патогенезу (стадія сладжу). Проте для встановлення зв'язку між порушенням кислототвірної функції шлунка та виникненням жовчнокам'яної хвороби, а також для розроблення клінічних рекомендацій, необхідно провести додаткове дослідження. За наявності сформованих жовчних каменів будь-яка альтернатива хірургічному та малоінвазивному лікуванню є сумнівною.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: ідея статті, пошук літератури, укладання статті — Н. П.; пошук літератури, опоненція, рецензування — П. Ф.*

Зі списком літератури можна ознайомитися на сайті журналу.

Н. В. Пузырь<sup>1</sup>, П. В. Федорук<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи

<sup>2</sup> Киевская городская клиническая больница №10

## Клиническое значение кислотопродуцирующей функции желудка и микрофлоры пищеварительного тракта в развитии желчнокаменной болезни

Желчнокаменная болезнь — одно из наиболее распространенных заболеваний пищеварительной системы в мире. Сообщают о новых аспектах патогенеза желчных камней, который предопределяет сложность профилактики желчнокаменной болезни. Согласно данным литературы, каждый вид желчных конкрементов имеет свой патогенез формирования. Наиболее полное понимание процесса холелитогенеза в конкретном случае может способствовать уменьшению риска возникновения этого заболевания. Недостаточно изученным является клиническое значение кислотопродуцирующей функции желудка и микрофлоры пищеварительного тракта в развитии желчнокаменной болезни.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, холелитиаз, пигментные камни, холестериновые камни, кислотопродуцирующая функция желудка, гипохлоргидрия, ахлоргидрия, синдром избыточного бактериального роста, *Helicobacter pylori*.

N. V. Puzyr<sup>1</sup>, P. V. Fedoruk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kyiv Municipal Clinical Emergency Hospital

<sup>2</sup> Kyiv Municipal Clinical Hospital N10

## Clinical significance of the gastric acid production and gut microflora in the development of gallstone disease

The gallstone disease (GSD) is one of the most worldwide-spread diseases of the digestive system. Recent reports present the new aspects of the gallstones' pathogenesis, which determine the complexity of GSD prevention. According to the literature data, each type of biliary calculus has its own pathogenesis. The mostly comprehensive understanding of cholelithogenesis in each individual case can contribute to the reduction of the risk of this disease. The clinical significance of the gastric acid production and gut microflora in the development of GSD requires further investigations.

**Key words:** gallstone disease, cholelithiasis, pigment stones, cholesterol stones, acid producing function of the stomach, hypochlorhydria, achlorhydria, syndrome of intestinal bacterial overgrowth, *Helicobacter pylori*.

---

### Контактна інформація

Пузыр Назар Вікторович, лікар-ендоскопіст, хірург відділення ендоскопічної діагностики та малоінвазивної хірургії

02660, м. Київ, вул. Братиславська, 3

E-mail: dr.puzyr@ukr.net

*Стаття надійшла до редакції 23 вересня 2016 р.*