

СОСТОЯНИЕ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ И ЛИТОГЕННОСТЬ ЖЕЛЧИ У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Маркидонова А.А.¹, Белобородова Э.И.², Бурковская В.А.²

¹ ФГБУЗ «Клиническая больница № 81» ФМБА России, Медицинский центр № 1, г. Северск

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Задачей исследования являлось изучение функционального состояния желчевыводящей системы и уровня литогенности желчи у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенным колитом и болезнью Крона) с целью определения степени риска камнеобразования у данной группы больных. По литературным источникам сведения о повышенном риске развития желчнокаменной болезни и его причинах у больных воспалительными заболеваниями кишечника противоречивы.

Состояние желчевыводящей системы оценивалось по результатам фракционного дуоденального зондирования, ультразвукового динамического исследования сократимости желчного пузыря. Уровень литогенности пузырной желчи определялся путем исследования ее биохимического состава и расчета основных индексов литогенности. В исследование были включены: 71 пациент с язвенным колитом, 45 – с болезнью Крона, не имеющих другой сопутствующей патологии гепатобилиарной системы, а также 20 здоровых лиц.

Выявлено увеличение частоты встречаемости случаев недостаточности сфинктера Одди по мере нарастания степени тяжести течения язвенного колита по результатам дуоденального зондирования, а также наличие дисфункции сфинктера Одди у большинства пациентов с болезнью Крона. При биохимическом исследовании полученной пузырной желчи обнаружено статистически значимое уменьшение показателей уровня желчных кислот и фосфолипидов, холатохолестеринового коэффициента, повышение индексов Свела, Томаса–Гофмана, Рубенса в группах больных язвенным колитом средней и тяжелой степени тяжести течения и при болезни Крона у последних, также отмечено достоверное увеличение уровня холестерина пузырной желчи. По результатам ультразвукового исследования сократимости желчного пузыря выявлялось нарастание признаков его гипотонии и гипокинезии по мере увеличения степени тяжести течения язвенного колита и у пациентов с осложненным течением болезни Крона.

В результате снижения моторики билиарного тракта и повышения уровня литогенности пузырной желчи по мере нарастания степени тяжести язвенного колита и при болезни Крона возрастает риск развития желчнокаменной болезни у лиц с данной патологией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, литогенность желчи.

Введение

По литературным данным, имеются многочисленные указания на поражение печени и желчевыводящих путей при язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК). Однако результаты этих исследований часто противоречивы, по мнению различных авторов, частота поражения гепатобилиарной системы составляет от 10–15% [1] до 50–72% [2].

Чаще всего при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) наиболее часто описано развитие жировой инфильтрации печени и перихолангита (по результатам гистологического исследования биоптатов), также отмечается повышенная частота развития желчнокаменной болезни (ЖКБ) и первичного склерозирующего холангита по сравнению с общей популяцией. К редким поражениям относятся гранулематозный гепатит, цирроз, абсцессы и амилоидоз печени, холангиокарцинома [3].

Патогенез поражения желчевыводящей системы связывается с выработкой антител к белковым

✉ Маркидонова Анастасия Анатольевна, тел. 8-905-990-3299; e-mail: markidonovastasy@mail.ru

структурам собственных клеток, антилимфоцитарных антител и циркулирующих иммунных комплексов, с развитием васкулитов, гранулематозного воспаления, а также с нарушением кишечного всасывания. Риск развития ЖКБ связывают с нарушением всасывания желчных кислот.

Отмечено, что фактором риска развития ЖКБ является именно болезнь Крона, в то время как частота развития ЖКБ при язвенном колите сравнима с таковой в общей популяции (в отдельных работах описано значительное повышение кристаллизации холестерина при болезни Крона [4]. Предполагается, что при воспалении терминального отдела подвздошной кишки уменьшается абсорбция желчных кислот, что способствует перенасыщению желчи холестерином и предрасполагает к образованию конкрементов. В ряде исследований выявлено снижение сократимости желчного пузыря при БК, что вызывает стаз желчи и, соответственно, может быть предрасполагающим фактором развития желчекаменной болезни [5]. В последние годы появились отдельные сообщения о том, что и у больных ЯК отмечается повышенная частота ЖКБ (до 12%, по данным А.А. Крылова), хотя точная причинно-следственная связь между обоими заболеваниями пока не выяснена. Высказано предположение, что при тотальном колите снижается всасывание желчных кислот, и это ведет к высокому риску развития холелитиаза.

Цель исследования – изучить функциональное состояние желчевыведительной системы, биохимический состав желчи и показатели ее литогенности у больных ЯК с учетом степени тяжести течения воспалительного заболевания кишечника и при болезни Крона.

Материал и методы

Обследовано 62 пациента с ВЗК: 47 человек с ЯК, 25 пациентов с БК. Группу контроля составили 20 здоровых лиц. Больные ЯК разделены на группы по степени тяжести течения воспалительного заболевания кишечника. Для оценки степени тяжести течения обострения ЯК использовалась модифицированная классификация Truelov и Witts [3, 6–8]. Тяжесть течения БК определялась по индексу активности CDAI – индекс Беста [9]. Также в ходе исследования пациенты с БК подразделялись на подгруппы с неосложненным (13 человек) и осложненным течением заболевания (12 больных). Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту (соотношение мужчин и женщин составило в среднем 1 : 1,2 соответственно, возраст пациентов от 18 до 64 лет).

Среди больных ЯК большинство пациентов были с легкой и средней степенью тяжести заболевания –

82,4%. При анализе протяженности поражения толстой кишки наиболее распространенным было левостороннее и тотальное поражение – 70,8%. В большинстве случаев легкому течению обострения соответствовало распространение процесса по типу проктосигмоидита и левостороннего поражения толстой кишки (80%), а при среднетяжелом и тяжелом процессе – субтотальное и тотальное (64,1 и 77,8% соответственно).

У пациентов с БК распределение по степени активности заболевания было практически равномерным: 30,7% больных – с минимальной, 35,5% – с умеренной и 33,8% – с выраженной. Среди пациентов с БК преобладали больные с поражением толстой кишки (48,4%). Изолированный терминальный илеит и сочетание его с поражением толстой кишки встречались в 14,5 и 17,7% случаев соответственно. Верхние отделы пищеварительного тракта вовлекались в процесс достаточно редко: тощая кишка – в 14,5% случаев, желудок – в 3,2%, пищевод – в 1,6%.

Всем обследованным пациентам диагноз ВЗК был установлен при проведении фиброколоноскопии с морфологическим исследованием биоптатов толстой кишки. Эндоскопическая активность заболевания при ЯК, как правило, соответствовала тяжести процесса. При морфологическом исследовании наиболее часто (в 52,2%) выявлялась воспалительная инфильтрация до подслизистого слоя, в меньшей степени крипт-абсцессы (18,5%) и эрозивно-язвенные изменения (10,9%). Следует отметить, что частота появления эрозивно-язвенных изменений и крипт-абсцессов увеличивалась с нарастанием степени тяжести основного процесса.

У пациентов с БК в эндоскопической картине преобладали такие характерные для этой патологии признаки, как язвы-трещины, афты, стриктуры и рубцы. Картина «булыжной мостовой» встречалась редко – в 6,5% случаев. При морфологическом исследовании биоптатов у 100% пациентов с БК выявлена воспалительная инфильтрация, распространяющаяся за пределы мышечного слоя слизистой оболочки, у 4 человек – язвы-трещины (9,3%). Характерные для БК гранулемы (9,3% случаев) обнаружены лишь при исследовании операционного материала при резекции тонкой кишки.

Критериями исключения из исследования для пациентов с ВЗК являлось наличие очаговых (опухоли, поликистоз и т.д.) и диффузных (вирусные, алкогольные, токсические гепатиты, «застойная печень») поражений печени, а также подтвержденная желчнокаменная болезнь.

Группу здоровых лиц составили 20 человек (11 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 19 до 65 лет.

Для оценки состояния желчевыводящей системы использовались фракционное минутированное дуоденальное зондирование (ФМДЗ) с оценкой пяти этапов желчевыделения и биохимическим исследованием пузырной желчи, а также динамическое ультразвуковое исследование сократимости желчного пузыря после пробного завтрака.

ФМДЗ проводилось по методике В.А. Максимова [10, 11] с использованием метиленовой сини. По мере получения секрета регистрировались временные, объемные и скоростные параметры пяти фаз желчевыделения. В качестве раздражителя применяли интрадуоденальное введение 50 мл 33%-го раствора сернокислой магнезии, подогретой до 37 °С.

При биохимическом исследовании пузырной желчи определялись главные билиарные липиды: желчные кислоты, холестерин, фосфолипиды, а также общие липиды и билирубин. Концентрацию холестерина и желчных кислот определяли по методу В.П. Миросниченко и соавт. [12], билирубина – по модифицированной методике реакции по Berg (J. Nomolka, 1961). Исследование общих липидов и фосфолипидов в желчи проводилось с помощью набора реактивов «Общие липиды» (Чехия) по адаптированной методике Ю.А. Тиличенко и соавт. [13].

Для оценки степени литогенности пузырной желчи проводили расчет ряда индексов литогенности: холатохолестеринового коэффициента, индекса Thomas-Hofmann [14], индекса Рубенса [15], Свелла [16].

УЗИ печени и желчного пузыря проводили по методике А.Г. Зубовского [17]. Размеры желчного пузыря определяли натощак с последующим определением его объема по формуле Weill [18]. Сократительную способность желчного пузыря оценивали после пробного завтрака (сорбит 20 г).

Обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Для проведения анализа на нормальность распределения признака использовали критерий Колмогорова–Смирнова. В тех случаях, когда распределение отличалось от нормального, использовались методы непараметрической статистики с определением медианы признака в группах и его квартильного размаха в 25 и 75%. Достоверными считали различия при достигнутом уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам оценки этапов дуоденального зондирования какая-либо дисфункция сфинктера Одди выявлена более чем у половины (55%) больных ЯК легкой степени тяжести и у большинства пациентов группы ЯК среднего и тяжелого течения – 93%

($p = 0,020$). При этом в группе легкого течения ЯК спазм и недостаточность сфинктера Одди встречались с одинаковой частотой, а в группе средней и тяжелой степени тяжести ЯК статистически значимо чаще наблюдалось гипокинетическое состояние данного сфинктера – в 60% случаев ($p = 0,049$ по сравнению с группой легкой степени). Нарушения двигательной активности желчного пузыря чаще наблюдались у пациентов с ЯК средней и тяжелой степени – в 66% случаев (при легкой степени – в 32%, $p = 0,032$), при этом в группе среднего и тяжелого течения преобладала дискинезия желчного пузыря по гипокинетическому типу (53%, $p = 0,037$ – по сравнению с группой легкого течения).

У лиц с БК статистически значимых отличий в показателях ХМДЗ в группах различной степени тяжести не найдено. Однако выявлено, что значительные нарушения моторики и тонуса желчевыводящих путей обнаруживались у больных БК, имеющих хронические гнойные процессы в брюшной полости и малом тазу (свищи, абдоминальный инфильтрат и др.), а также перенесших хирургические вмешательства на брюшной полости по поводу гнойных осложнений (абсцессов брюшной полости, перитонита, межорганных свищей). При разделении пациентов с БК на подгруппы с наличием указанных осложнений и без них наблюдались статистически значимо меньшие показатели напряжения пузырной желчи ($p = 0,019$) у лиц с осложненным течением БК. Дискинезии желчного пузыря определялись у всех больных с БК с наличием гнойных осложнений, у 83% из них – по типу гипокинезии, в то время как в подгруппе БК без осложнений нарушения моторной функции желчного пузыря выявлялись у половины пациентов, в 2 раза чаще встречался гиперкинетический вариант ответа на пробный завтрак (33%, $p = 0,024$). Дисфункция сфинктера Одди наблюдалась у 92% больных БК (недостаточность – в 54%, спазм – в 39% случаев), спазм сфинктера Люткенса – у 15%.

При исследовании показателей концентрации основных компонентов желчи в порции «В» у различных групп больных ВЗК (табл. 1) уже в группе ЯК легкой степени тяжести определялись статистически значимо более низкие уровни общих липидов (4,7 (4,1; 6,0) г/л) и фосфолипидов (ОЛ) (3,5 (3,3; 7,6) ммоль/л) по сравнению с группой здоровых (ОЛ – 8,0 (7,06; 8,9) г/л, $p < 0,001$; ФЛ – 4,71 (4,36; 4,92) ммоль/л, $p < 0,001$). Также отмечалось умеренное (в 1,5 раза) снижение медианы показателей желчных кислот (19,5 (15,59; 26,5) ммоль/л) по сравнению с контролем (28,92 (27,63; 30) ммоль/л), при этом уровень статистической значимости различий был невысокий ($p = 0,037$), так как

у 25% больных значения уровня желчных кислот не выходили за пределы квартильного размаха соответст-

вующих показателей у здоровых лиц.

Таблица 1

Показатели биохимического состава пузырной желчи у больных ВЗК (Me (Q ₁ ; Q ₃))					
Показатель	Контрольная группа (20 человек) 1	ЯК легкой степени (16 человек) 2	ЯК средней и тяжелой (11 человек) 3	Болезнь Крона (10 человек) 4	Достигнутый уровень значимости <i>p</i>
Общие липиды, г/л	8,0 (7,06; 8,90)	4,7* (4,1; 6,0) <i>p</i> ₂₋₁ < 0,001	3,50* [^] # (2,70; 3,92) <i>p</i> ₃₋₁ < 0,001	5,5 (4,7; 7,1)	<i>p</i> ₃₋₂ = 0,023 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,083 <i>p</i> ₄₋₁ = 0,125
Билирубин, мкмоль/л	676,1 (631,4; 704,2)	301,85 (236; 631,5)	196,7* [#] (165,9; 320,1) <i>p</i> ₃₋₁ = 0,004	569,3 (465,1; 671)	<i>p</i> ₂₋₁ = 0,076 <i>p</i> ₃₋₂ = 0,211 <i>p</i> ₄₋₁ = 0,083 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,045
Холестерин, ммоль/л	2,3 (2,18; 2,42)	2,50 (2,05; 2,67)	3,6 (2,2; 4,3) <i>p</i> ₃₋₁ = 0,082	4,15* [^] (3,31; 4,66) <i>p</i> ₄₋₁ < 0,001	<i>p</i> ₄₋₂ < 0,001 <i>p</i> ₃₋₂ = 0,062 <i>p</i> ₄₋₃ = 0,214
Желчные кислоты, ммоль/л	28,92 (27,63; 30,00)	19,5* (15,59; 26,5) <i>p</i> ₂₋₁ = 0,037	12,8* [^] (10,1; 14,8) <i>p</i> ₃₋₁ < 0,001	5,4* [^] • (5,03; 13,58) <i>p</i> ₄₋₁ < 0,001	<i>p</i> ₃₋₂ < 0,001 <i>p</i> ₄₋₃ = 0,013 <i>p</i> ₄₋₂ < 0,001
Фосфолипиды, ммоль/л	4,71 (4,36; 4,92)	3,5* (3; 3,76) <i>p</i> ₂₋₁ < 0,001	2,55* [^] # (2,1; 3,02) <i>p</i> ₃₋₁ < 0,001	3,4* (3,13; 4,0) <i>p</i> ₄₋₁ = 0,003	<i>p</i> ₃₋₂ = 0,021 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,019

Примечание. Уровень статистической значимости различий (*p* < 0,05): * – в сравнении с группой здоровых лиц, ^ – в сравнении с легкой степенью тяжести ЯК, • – в сравнении с группой больных ЯК средней и тяжелой степени, # – в сравнении с БК.

Более выраженные изменения в липидном составе желчи выявлены в группе среднего и тяжелого течения ЯК: снижение уровня общих липидов до 3,50 (2,70; 3,92) г/л (*p* < 0,001 по сравнению с группой контроля, *p* = 0,023 при сравнении с группой легкого течения), фосфолипидов до 2,55 (2,1; 3,02) ммоль/л (*p* < 0,001 при сравнении с группой контроля, *p* = 0,021 при сравнении с группой ЯК легкого течения), желчных кислот до 12,8 (10,1; 14,8) ммоль/л (*p* < 0,001 при сравнении со здоровыми лицами и группой ЯК легкой степени тяжести).

Статистически значимых изменений показателей холестерина в пузырной желчи в обеих подгруппах ЯК в сравнении со здоровыми лицами не выявлено, однако в группе больных среднего и тяжелого течения ЯК имела тенденция к его повышению (*p* = 0,082).

Уровень билирубина был значимо ниже в сравнении с контролем только в подгруппе ЯК средней и тяжелой степени (196,7 (165,9; 320,1) мкмоль/л, *p* = 0,004).

Снижение показателей желчных кислот обнаружено у 100% пациентов с болезнью Крона, при этом медиана значений желчных кислот была в 5 раз ниже таковой у здоровых лиц (5,4 (5,03; 13,58) ммоль/л, *p* < 0,001), а также статистически значимо ниже групп ЯК как легкого (*p* < 0,001), так и среднего и тяжелого течения (*p* = 0,013). Кроме этого, средний уровень концентрации холестерина в пузырной желчи больных БК оказался статистически значимо более высоким, чем в группе здоровых (4,15 (3,31; 4,66) ммоль/л, *p* < 0,001), в подгруппе ЯК легкой степени тяжести (*p* < 0,001) и в группе ЯК в целом (2,67 (2,2;

4,1) ммоль/л, *p* = 0,011). Показатели фосфолипидов у пациентов с БК были снижены умеренно (3,4 (3,13; 4,0) ммоль/л, *p* = 0,003 по сравнению с контролем), достоверных отличий от группы здоровых лиц по уровню общих липидов, билирубина не выявлено.

Таким образом, изменения в показателях главных билиарных липидов: холецистидина (фосфолипидов), желчных кислот и холестерина (считается, что именно их соотношение оказывает основное влияние на коллоидную стабильность желчи) отличались у различных групп больных ВЗК. Наиболее выраженные изменения наблюдались в группах ЯК среднего и тяжелого течения и при болезни Крона. Показатели уровня фосфолипидов были достоверно ниже группы контроля как у больных ЯК, так и при БК, однако в большей степени в подгруппе ЯК среднего и тяжелого течения (в 2 раза по сравнению с контролем; *p* = 0,019 при сравнении с группой БК). Снижение уровня желчных кислот также нарастало по мере увеличения степени тяжести ЯК (в 1,5 раза в группе легкого течения и в 2–3 раза в группе среднего и тяжелого по сравнению со здоровыми), однако было наибольшим в группе пациентов с БК (*p* = 0,0196 при сравнении с ЯК в целом). В группах ЯК средней и тяжелой степени и при БК наблюдались более высокие показатели концентрации холестерина (достоверных отличий между двумя этими подгруппами не найдено), при этом только в группе БК они были статистически значимо выше группы контроля.

При оценке коллоидного состояния желчи путем определения индексов литогенности (табл. 2) уже в

группе ЯК легкой степени тяжести определялось умеренное по сравнению с контролем снижение ХХК (9,23 (6,52; 11,05), $p = 0,013$, в 1,4 раза), повышение индексов Свелла (1,34 (1,12; 1,69), $p = 0,043$, в 1,4 раза), Томаса–Хофмана (0,94 (0,86; 1,21), $p = 0,007$, в 1,3 раза). Однако, по данным литературы [14, 15], желчь считается литогенной при значении холатохолестеринового коэффициента (ХХК) 10 и более, индексов Свелла и Томаса–Хофмана – менее 1. В данной группе у части пациентов по результатам рассчитанных индексов согласно этим критериям не выявлялось признаков повышенной литогенности пузырной желчи, так, значение ХХК были более 10 у 38% больных, индексы Свелла и Томаса–Хофмана менее 1 – у 25 и 50% группы соответственно.

Показатели индексов Рубенса значимо не отличались от группы здоровых, хотя имели тенденцию к повышению.

В группе ЯК среднего и тяжелого течения и при БК у всех пациентов отмечались изменения этих показателей в сторону повышения уровня литогенности желчи, но в различной степени. Так, в группе ЯК средней и тяжелой степени наблюдалось выраженное по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и группой легкого течения обострения снижение ХХК до 4,11 (3,47; 5,0) (в 3 раза по сравнению со здоровыми, $p_{3-2} < 0,001$ при сравнении с ЯК легкой степени), повышение в 2,5 раза индексов Свелла (2,42 (1,74; 2,95), $p_{3-2} = 0,004$), Томаса–Хофмана (1,8 (1,43; 2,07), $p_{3-2} = 0,0007$), Рубенса (1,2 (0,83; 1,4), $p_{3-2} = 0,009$).

В группе лиц с БК эти изменения были выражены еще в большей степени ($p < 0,001$ при сравнении с контролем): ХХК составил 1,5 (1,2; 3,47) ($p_{4-3} = 0,013$ при сравнении с ЯК средней и тяжелой степени), индекс Свелла – 3,37 (2,59; 3,95), что в 3,4 раза выше медианы группы здоровых, индекс Томаса–Хофмана –

3,52 (1,95; 3,93) (в 5 раз выше среднего значения у здоровых лиц, $p_{4-3} = 0,016$). Индекс Рубенса в группе больных БК также был статистически значимо выше группы контроля (в среднем в 2–2,5 раза, он составил 1,22 (1,07; 1,4), $p < 0,001$) и группы ЯК легкой степени ($p = 0,002$), однако достоверно не отличался от группы ЯК среднего и тяжелого течения и ЯК в целом.

Таким образом, при расчете основных индексов литогенности пузырной желчи выявлены выраженные их изменения в сторону повышенного риска камнеобразования в группе больных БК, статистически высокозначимые по сравнению с контролем и группой ЯК легкой степени. При этом в группе пациентов с БК холатохолестериновый коэффициент, а также индекс Томаса–Хофмана, учитывающий молярный процент холестерина в системе ЖК – фосфолипиды – холестерин, оказались статистически значимо выше, чем в группах ЯК средней и тяжелой степени и ЯК в целом.

Большинство авторов [10, 11] придерживаются мнения, что до 95% желчных кислот, выделяемых с желчью в кишечник, подвергается энтерогепатической циркуляции, всасываясь обратно преимущественно в терминальном отделе подвздошной кишки, участвуя в абсорбции холестерина в тонком кишечнике и влияя по принципу обратной связи на синтез холестерина в печени. То есть при снижении количества желчных кислот, поступающих из портальной вены в печень, стимулируется их синтез и синтез холестерина в печени.

Исходя из полученных данных, можно предположить, что при БК с наличием терминального илеита потеря ЖК становится значительной и не компенсируется их синтезом, однако повышает синтез холестерина, потери которого, вероятно, меньше, так как общий его пул поддерживается в основном за счет эндогенного синтеза и в меньшей степени за счет всасывания в кишечнике.

Таблица 2

Индексы литогенности пузырной желчи у больных ВЗК (Me (Q ₁ ; Q ₃))					
Показатель	Контрольная группа (20 человек) 1	ЯК легкой степени (12 человек) 2	ЯК средней и тяжелой (10 человек) 3	Болезнь Крона (10 человек) 4	Достигнутый уровень значимости <i>p</i>
Холатохо-лестериновый коэффициент	12,48 (11,98; 13,00)	9,23* (6,52; 11,05) $p_{2-1}=0,013$	4,11* [^] (3,47; 5,0) $p_{3-1}<0,001$	1,5* [^] (1,2; 3,47) $p_{4-1}<0,001$	$p_{3-2}<0,001$ $p_{4-3}=0,013$ $p_{4-2}<0,001$
Индекс Swell	0,98 (0,97; 0,99)	1,34* (1,12; 1,69) $p_{2-1}=0,043$	2,42* [^] (1,74; 2,95) $p_{3-1}<0,001$	3,37* [^] (2,59; 3,95) $p_{4-1}<0,001$	$p_{3-2}=0,004$ $p_{4-2}<0,001$ $p_{3-4}=0,248$
Индекс Рубенса	0,49 (0,49; 0,50)	0,67 (0,55; 0,84) $p_{2-1}=0,071$	1,2* [^] (0,83; 1,4) $p_{3-1}<0,001$	1,22* [^] (1,07; 1,4) $p_{4-1}<0,001$	$p_{4-2}<0,001$ $p_{3-2}=0,009$ $p_{4-3}=0,824$
Индекс Tomas–Hofmann	0,73 (0,71; 0,74)	0,94* (0,86; 1,21) $p_{2-1}=0,007$	1,8* [^] (1,43; 2,07) $p_{3-1}<0,001$	3,52* [^] (1,95; 3,93) $p_{4-1}<0,001$	$p_{3-2}<0,001$ $p_{4-3}=0,016$ $p_{4-2}<0,001$

Примечание. Уровень статистической значимости различий ($p < 0,05$): * – в сравнении с группой здоровых лиц, ^ – в сравнении с легкой степенью тяжести, • – в сравнении с группой больных ЖК средней и тяжелой степени, # – в сравнении с БК.

Таблица 3

Показатели ультразвукового исследования желчного пузыря ($Me (Q_1; Q_3)$)				
Показатель	Группа здоровых (20 человек)	ЖК легкой степени (18 человек)	ЖК средней степени (19 человек)	ЖК тяжелой степени (10 человек)
V_1 желчного пузыря натощак, мл	30,3 (22,85; 38,4)	33,41 (20,53; 41,2)	37,98*^ (29,7; 61,93)	63,6*^# (39,3; 102,7)
Фракция выброса через 40 мин после пробного завтрака, % от V_1	67,6 (63,6; 69,5)	72,5 (63; 82,42)	56,15*^ (47,87; 58,6)	41,49*^ (30; 52,98)

Примечание. Достигнутый уровень значимости ($p < 0,05$): * – в сравнении с группой здоровых лиц, ^ – в сравнении с легкой степенью тяжести течения ЖК, # – в сравнении с группой больных ЖК средней степени тяжести.

При анализе показателей индексов литогенности желчи у больных ХВЗК выявлены статистически значимо более низкий уровень холатохолестеринового коэффициента и более высокие показатели индексов Рубенса, Swell, Tomas–Hofmann по сравнению с контролем, что свидетельствует об изменениях в коллоидном состоянии пузырной желчи у этих больных в сторону повышения ее литогенности. При этом в подгруппе пациентов со средним и тяжелым течением обострения ЖК эти изменения были достоверно более выражены, чем в группе легкой степени тяжести обострения ЖК.

При динамическом ультразвуковом исследовании объемов желчного пузыря (мл) у больных ЖК отмечено увеличение исходного объема желчного пузыря и уменьшение его сократимости (фракции выброса в процентах от первоначального объема) в подгруппах больных средней и тяжелой степени тяжести течения ЖК в сравнении с группой здоровых и больными ЖК легкой степени ($p < 0,05$). При этом больные с легкой степенью тяжести достоверно не отличались по указанным показателям от группы контроля.

В подгруппе тяжелого течения обострения ЖК объем желчного пузыря натощак был достоверно выше такового в подгруппе средней степени тяжести. Перцентильный размах его составил 39,3–102,7 мл, что может свидетельствовать о развитии выраженной гипотонии желчного пузыря у больных с тяжелой степенью тяжести ЖК.

При сопоставлении частоты встречаемости случаев гипокинезии желчного пузыря в различных подгруппах ЖК отмечен достоверно больший процент лиц со сниженной сократительной функцией желчного пузыря в подгруппах средней и тяжелой степени тяжести течения заболевания кишечника по сравнению с подгруппой легкой степени. Он составил 10, 56 и 67% при легкой, средней и тяжелой степенях тяжести соответственно ($p < 0,05$). При этом в подгруппе легкого течения обострения ЖК у части (30%) больных встречался гиперкинетический ответ желчного пузыря на пробный завтрак (фракция выброса более 70%) и сред-

ний показатель сократимости желчного пузыря оказался даже несколько выше такового в группе контроля.

При БК различия в показателях объема желчного пузыря и фракции его выброса в подгруппах различной степени тяжести оказались статистически недостоверны. Однако выявлен статистически значимо больший уровень объема желчного пузыря натощак и меньший процент сократимости желчного пузыря у лиц с БК, имеющих гнойно-септические осложнения в анамнезе, которые потребовали оперативного вмешательства на органах брюшной полости (свищи, абсцессы, перфорация стенки кишки, перитонит). Медиана исходного объема желчного пузыря у этих больных составила 60 (43,2; 93,8) мл, $p < 0,005$ при сравнении с неоперированными (30,1 (18,0; 46,0) мл) и здоровыми, сократимость желчного пузыря в процентах от исходного – 14,6 (8,2; 37,0), $p = 0,003$ по сравнению с больными без гнойных осложнений в анамнезе (сократимость у них составила 70 (55; 74)%).

Заключение

С увеличением степени тяжести течения ЖК и при осложненной болезни Крона отмечается увеличение частоты встречаемости и степени дисфункции билиарного тракта в сторону гипотонии и гипокинезии желчного пузыря, дискоординации работы сфинктерного аппарата желчевыводящих путей. У больных язвенным колитом и болезнью Крона обнаруживаются изменения биохимического состава желчи, увеличение степени ее литогенности. По мере нарастания степени тяжести течения ЖК, но в большей степени при БК выявляется значительное снижение содержания в пузырной желчи желчных кислот, фосфолипидов, рост показателей индексов литогенности, а также у больных с БК повышение содержания в желчи холестерина. Все вышесказанное свидетельствует об увеличении риска холелитиаза по мере нарастания степени тяжести течения ЖК и при болезни Крона, особенно при осложненном течении последней.

Литература

1. Рыбак В.С., Ильченко Л.Ю., Румянцев В.Г. Поражение печени при воспалительных заболеваниях кишечника, ЦНИИ Гастроэнтерологии, Москва // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. 2003. № 1. С. 47–50.
2. Крылов А.А., Козлович И.В., Столов С.В. Внекишечные проявления неспецифического язвенного колита // Тер. архив. 1993. Т. 65, № 2. С. 80–81.
3. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / пер. с нем. А.А. Шептулина. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 500 с.
4. Keulemans Y.S., Mok K.S., Slors J.F., Brink M.A., Goutma D.G., Tytgat G.N., Groen A.K. Concanavalin A-binding cholesterol crystallization inhibiting and promoting activity in bile from patients with Crohn's disease compared to patients with ulcerative colitis // Hepatol. 1999. Oct. 31 (4). P. 685–691.
5. Damiao F.J., Sipahi A.M., Vezozzo D.P., Goncalves P.L., Fukui P., Laudanna A.A. Gallbladder hypokinesia in Crohn's disease // Digestion. 1997. 58 (5). P. 458–463.
6. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона // Тверь: Триада, 2002. 129 с.
7. Халиф И.Л. Лечебная тактика при язвенном колите // РЖГГК. 2006. № 3. С. 58–61.
8. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика, лечение. М., 2004. С. 88.
9. Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W. et al. Development of Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's disease Study // Gastroenterology. 1976. Vol. 70. P. 439–444.
10. Максимов В.А. Дуоденальное исследование. М., 1997. 24 с.
11. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Неронов В.А. Билиарная недостаточность. М.: ИТ «АлмазЪ», 2008.
12. Мирошниченко В.П., Гайдай В.Н. Желчные кислоты и холестерин в желчи при заболеваниях желчных путей // Врачебное дело. 1984. № 7. С. 27–29.
13. Тиличенко Ю.А., Капилевич Н.А., Белобородова Э.И. и др. Способы определения концентрации общих липидов и фосфора желчи // Лаб. дело. 1990. № 2. С. 8–10.
14. Thomas P.J., Hofmann A.F. A simple calculation of the lithogenic index of bile: Expressing biliary lipid composition on rectangular coordinates // Gastrent. 1973. Vol. 65, № 4. P. 698–700.
15. Рубенс Ю.П., Юрика Э.В., Селезнев Ю.В. Индексы литогенности желчи: методы определения, клиническая доступность, информативность // Клинич. медицина. 1992. Т. 70, №7–8. С. 39–41.
16. Swell L., Bell C.C., Gregory D.H. The cholesterol saturation index of human bile // Amer. J. Dig. Dis. 1974. Vol. 19, № 3. P. 261–265.
17. Zubovskiy G.A., Хмелевская Н.М. Ультразвуковое сканирование печени при профилактических осмотрах // Мед. радиология. 1986. № 5. С. 20–25.
18. Weill F.S. Ultrasonography of digestive diseases. Second edition. St. Louis – Toronto – London. The C.V. Mosby Co.
19. Lapidus A., Akerlund J.E., Einarsson C. Gallbladder bile composition in patients with Crohn's disease // World J. Gastroenterol. 2006. Jan 7. 12(1). P. 70–4, Centre of Gastrointestinal Disease, Ersta Hospital, Stockholm, Sweden.

Поступила в редакцию 09.09.2013 г.

Утверждена к печати 09.10.2013 г.

Маркидонова Анастасия Анатольевна (✉) – врач терапевт ФГБУЗ КБ №81 ФМБА России, Медицинский центр №1 (г. Северск).

Белобородова Эльвира Ивановна – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Бурковская Вера Антоновна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

✉ Маркидонова Анастасия Анатольевна, тел. 8-905-990-3299; e-mail: markidonovastasy@mail.ru

THE FUNCTIONAL STATUS OF THE BILIARY SYSTEM AND LITHOGENECITY OF BILE IN PATIENTS WITH THE INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Markidonova A.A.¹, Beloborodova E.I.², Burkovskaya V.A.²

¹ Clinal Hospital no. 81, Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The task of this research was a study of the functional state of the biliary system and gallbladder bile composition in patients with the inflammatory bowel diseases (ulcerous colitis and Crohn's disease).

Summary: The results showed a reduction in motor activity of the biliary tract and an increase the lithogenicity of the gallbladder bile in patients with average and severe degree of severity of ulcerative colitis and with Crohn's disease. All this can increased the risk of gallstone formation in these patients

KEY WORDS: inflammatory bowel diseases, ulcerous colitis, Crohn 's disease, gallbladder bile composition, lithogeneity of bile.

Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 6, pp. 112–119

References

1. Rybak V.S., Il'ichenko L.Ju., Rumjancev V.G. *Experimental and clinical gastroenterology*, 2003, no. 1, pp. 47–50 (in Russian).
2. Krylov A.A., Kozlovich I.V., Stolov S.V. Extra-intestinal manifestations of ulcerative colitis. *J. Therapeutic archives*, 1993, vol. 65, no. 2, pp. 80–81 (in Russian).
3. Adler G. *Crohn's disease and ulcerous colitis: a translation from German by A.A. Sheptulina*. Moscow, G-MED Publ., 2001. 500 p. (in Russian).
4. Keulemans Y.S., Mok K.S., Slors J.F., Brink M.A., Gouma D.G., Tytgat G.N., Groen A.K. Concanavalin A-binding cholesterol crystallization inhibiting and promoting activity in bile from patients with Crohn's disease compared to patients with ulcerative colitis. *Hepatology*, 1999, Oct. 31 (4), pp. 685–691.
5. Damiao F.J., Sipahi A.M., Vezozzo D.P., Goncalves P.L., Fukui P., Laudanna A.A. Gallbladder hypokinesia in Crohn's disease. *Digestion*, 1997, 58 (5), pp. 458–463.
6. Belousova E.A. *Ulcerous colitis and Crohn's disease*. Tver', Triada Publ., 2002. 129 p. (in Russian).
7. Halif I.L. Treatment strategy for ulcerous colitis. *Russ. J. of Gastrent., Hepatol. and Coloproctology*, 2006, no. 3, pp. 58–61.
8. Halif I.L., Loranskaja I.D. *Inflammatory bowel diseases (ulcerous colitis and Crohn's disease): clinic, diagnosis, treatment*. Moscow, 2004. 88 p. (in Russian).
9. Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W. et al. Development of Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's disease Study. *Gastroenterology*, 1976, vol. 70, pp. 439–444.
10. Maksimov V.A., Chernyshov A.L., Tarasov K.M. *Duodenal study*. Moscow, Medical Newspaper Publ., 1998. 193 p. (in Russian).
11. Maksimov V.A., Chernyshev A.L., Tarasov K.M., Neronov V.A. *Biliary insufficiency*. Moscow, Adamant Publ., 2008. 232 p. (in Russian).
12. Miroshnichenko V.P., Gajdaj V.N. Bile acids and cholesterol in bile in the bile duct disorders. *J. Medical Business*, 1984, no. 7, pp. 27–29 (in Russian).
13. Tilichenko Ju.A., Kapilevich N.A., Beloborodova Je.I. and other. Methods for determining the concentration of total lipid and phosphorus of bile. *Lab. Business*, 1990, no. 2, pp. 8–10 (in Russian).
14. Thomas P.J., Hofmann A.F. A simple calculation of the lithogenic index of bile: Expressing biliary lipid composition on rectangular coordinates. *Gastrent*, 1973, vol. 65, no. 4, pp. 698–700.
15. Rubens Ju.P., Jurika Je.V., Seleznev Ju.V. Indices lithogenicity bile: methods determining clinical accessibility, information content. *J. Clinical Medicine*, 1992, vol. 70, no. 7–8, pp. 39–41 (in Russian).
16. Swell L., Bell C.C., Gregory D.H. The cholesterol saturation index of human bile. *Amer. J. Dig. Dis.*, 1974, vol. 19, no. 3, pp. 261–265.
17. Zubovskij G.A., Hmelevskaja N.M. Ultrasound scanning of the liver during preventive examinations. *Med. Radiology*, 1986, no. 5, pp. 20–25 (in Russian).
18. Weill F.S. *Ultrasonography of digestive diseases*. Second edition. St. Louis – Toronto – London. The C.V. Mosby Co.
19. Lapidus A., Akerlund J.E., Einarsson C. Gallbladder bile composition in patients with Crohn's disease. *World J. Gastroenterol.*, 2006, Jan 7, 12(1), pp. 70–4, Centre of Gastrointestinal Disease, Ersta Hospital, Stockholm, Sweden.

Markidonova Anastasiya A. (✉), Clinal Hospital no. 81, Seversk, Russian Federation.

Beloborodova Elvira I., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Burkovskaya Vera A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Markidonova Anastasiya A.**, Ph. +7-905-990-3299; e-mail: markidonovastasy@mail.ru