

Значение фактора роста фибробластов 19 в патогенезе хологенной диареи у пациентов, перенесших холецистэктомию

Л.Х. Индейкина^{1,2}, Е.А. Сабельникова¹, Г.Г. Варванина¹, С.Ю. Сильвестрова¹, А.В. Смирнова^{1,3}, Л.М. Крумс¹, А.А. Вязникова¹, А.И. Парфенов¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
²ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Возникновение хронической диареи после холецистэктоми (ХЭ) описывают многие исследователи. Однако механизмы ее развития до конца не известны. Предполагается, что значительную роль в ее развитии играет нарушение регуляции всасывания желчных кислот (ЖК) в подвздошной кишке.

Цель. Определить роль фактора роста фибробластов 19 (FGF19) в сыворотке крови и ЖК в кале в патогенезе хологенной диареи (ХД) у пациентов, перенесших ХЭ.

Материалы и методы. Обследованы больные в различные сроки после перенесенной ХЭ: 30 больных с хронической диареей, появившейся после ХЭ (1-я группа), и 31 пациент с нормальным стулом (2-я группа). У всех пациентов исследовали концентрацию FGF19 в сыворотке крови и суточную экскрецию ЖК с калом. Группу контроля составили 28 практически здоровых лиц.

Результаты. У больных 1-й группы обнаружены более низкие концентрации FGF19 в сыворотке крови – 86,2 нг/мл (67,8; 117,8) по сравнению со 2-й группой – 259 нг/мл (170,6; 318,8), $p < 0,001$. Потери ЖК с калом у пациентов 1-й группы составили 657,4 мг/сут (524,6; 830,1) и в среднем в 2 раза превышали показатели 2-й группы и группы контроля. Установлена обратная корреляционная зависимость между концентрацией FGF19 и содержанием ЖК в кале, указывающая на связь между низкой концентрацией FGF19 и мальабсорбцией ЖК.

Заключение. Одной из возможных причин ХД у больных, перенесших ХЭ, являются низкий уровень FGF19 в сыворотке крови и высокое содержание ЖК в кале. Полученные результаты свидетельствуют о приоритетной роли FGF19 в развитии ХД, которая может рассматриваться как один из вариантов постхолецистэктомиического синдрома.

Ключевые слова: желчные кислоты, фактор роста фибробластов 19, хологенная диарея, постхолецистэктомиический синдром

Для цитирования: Индейкина Л.Х., Сабельникова Е.А., Варванина Г.Г. и др. Значение фактора роста фибробластов 19 в патогенезе хологенной диареи у пациентов, перенесших холецистэктомию. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (2): 174–178. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200621

The role of fibroblast growth factor 19 in pathogenesis of bile acid diarrhea of the patients who underwent cholecystectomy

L.Kh. Indeykina^{1,2}, E.A. Sabelnikova¹, G.G. Varvanina¹, S.U. Silvestrova¹, A.V. Smirnova^{1,3}, L.M. Krums¹, A.A. Viaznikova¹, A.I. Parfenov¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;
²Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia;
³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

The occurrence of chronic diarrhea after cholecystectomy (CCY) has been described by many researchers. However, the main mechanisms of the development of this diarrhea are not fully understood. Supposed that dysregulation of the bile acids (BA) absorption in the ileum is played a significant role in the development of diarrhea syndrome.

Aim. To determine the role of the fibroblast growth factor 19 (FGF19) level in the serum and BA concentration in feces in pathogenesis of bile acid diarrhea (BAD) in patients after CCY.

Materials and methods. Sixty-one patients were examined at various times after CCY: 30 patients with chronic diarrhea that appeared after CCY (group 1) and 31 patients with normal stools (group 2). In all patients, the level of FGF19 in the blood serum, and the daily excretion of BA in the feces were studied. The control group consisted of 28 healthy individuals.

Results. In the 1st group we found lower concentrations of FGF19 in the blood serum 86.2 ng/ml (67.8; 117.8) compared with concentrations in the 2nd group – 259 ng/ml (170.6; 318.8), $p < 0.001$. The daily excretion of bile acids with feces in the 1st group was 657.4 mg/day (524.6; 830.1), which was twice more than in the 2nd group and the control group. It was established an inverse correlation between serum concentration of the FGF19 and the BA excretion in the feces in all examined patients. It indicates a possible relationship between the low concentration of FGF19 in blood serum and malabsorption of the BA.

Conclusion. Low level of FGF19 in the blood serum and a high excretion of BA in the feces may be one of the causes of BAD in patients undergoing cholecystectomy. Our results indicate the important role of FGF19 in the development of chronic diarrhea, which can be considered as one of the variants of postcholecystectomy syndrome.

Keywords: bile acids, fibroblast growth factor 19, bile acid diarrhea, postcholecystectomy syndrome

For citation: Indeykina L.Kh., Sabelnikova E.A., Varvanina G.G., et al. The role of fibroblast growth factor 19 in pathogenesis of holo-genic diarrhea of the patients who underwent cholecystectomy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (2): 174–178. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200621

ЖК – желчные кислоты
 ПХЭС – постхолецистэктомический синдром
 ХД – хологенная диарея

ХЭ – холецистэктомия
 FGF19 – фактора роста фибробластов 19
 FXR – фарнезоидный X-рецептор

Введение

Диарея, возникающая у части больных после холецистэктомии (ХЭ), является известным клиническим симптомом. М. Fisher и соавт. наблюдали это осложнение у 17% больных, которым выполнена лапароскопическая ХЭ [1]. По данным Е.В. Быстровской и соавт., изучавших клинические особенности и распространенность постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС), эпизоды неустойчивого стула с преобладанием поносов отмечались у 15,7% больных, перенесших ХЭ [2]. Имеются данные, согласно которым у больных, перенесших ХЭ, увеличиваются абсолютная продукция желчи и число энтерогепатических циклов рециркуляции желчных кислот (ЖК). Это предположение подтверждалось несколькими исследованиями, в которых с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения и гамма-камеры фиксировали у больных, перенесших ХЭ, повышение в сыворотке крови уровня 7 α -гидрокси-4-холестен-3-1 – предшественника ЖК, а также увеличение концентрации селен-таурохолевой кислоты (Se75HCAT) – аналога конъюгированной ЖК [1, 3]. Кроме того, утрата резервуарной функции желчного пузыря приводит к спонтанному поступлению желчи в просвет тонкой кишки, а при нарушении реабсорбции ЖК – избыточному поступлению их в толстую кишку, что также способствует появлению диареи [4].

Большинство опубликованных работ, посвященных синтезу ЖК и патогенезу хронической диареи, сосредото-

чено на изучении гепатобилиарных факторов [5–7]. Однако значительный интерес исследователей в последнее время привлекают механизмы регуляции реабсорбции ЖК. В частности, особого внимания заслуживает патогенез активации ядерного рецептора – фарнезоидного X-рецептора (FXR), стимулирующего экспрессию и синтез фактора роста фибробластов 19 (FGF19) [8, 9]. Предполагается, что FGF19 функционирует как гормон, влияющий на некоторые биологические процессы в печени, включая подавление синтеза ЖК [10]. Поэтому исследование роли FGF19 в патогенезе различных типов хронической диареи является актуальным.

Цель исследования – определить роль FGF19 в сыворотке крови и ЖК в кале в патогенезе хронической диареи у пациентов, перенесших ХЭ.

Материалы и методы

В отделении невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» обследован 61 больной, перенесший лапароскопическую ХЭ по поводу желчнокаменной болезни в сроки от 2 до 21 года.

Всем пациентам проведено клинико-лабораторное обследование, включающее колоно- и эзофагогастродуоденоскопию с биопсией слизистой оболочки тонкой кишки, ирригоскопию и рентгенологическое исследование тонкой кишки для дифференциальной диагностики с заболеваниями, которые могли быть причиной диареи. Из исследования также исключали пациентов с хроническим панкреатитом, осложненным внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, подтверждаемой повышенной концентрацией эластазы в кале.

Пациенты разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 30 больных с хронической диареей: 6 мужчин и 29 женщин в возрасте 62 (49–66) лет. Во 2-ю группу вошел 31 пациент с нормальным стулом: 4 мужчины и 27 женщин в возрасте 58 (51–63) лет. Группа контроля состояла из 28 сопоставимых по возрасту и полу практически здоровых людей.

Для количественного определения FGF19 в сыворотке крови использовали наборы для иммуноферментного анализа Biovendor Human ELISA, Чешская Республика. Уровень суточной экскреции ЖК с калом определяли спектрофотометрическим ферментным методом при помощи наборов фирмы Sentinel, Франция. В спиртовом экстракте из образцов кала весом 1–1,5 г ферментным методом измеряли концентрацию ЖК с последующим расчетом их суточной экскреции с учетом количества каловых масс в сутки. Нормальными показателями считали суточную потерю ЖК, не превышающую 200 мг.

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(916)678-10-17; e-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Сведения об авторах:

Индеекина Лилия Хасанбековна – зав. лаб. функциональной диагностики заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», вед. специалист ОМО по гастроэнтерологии ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0002-3829-3211

Сабельникова Елена Анатольевна – д.м.н., зам. дир. по научной работе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-7519-2041

Варванина Галина Григорьевна – д.м.н., ст. науч. сотр. лаб. научно-диагностических исследований ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-2305-0671

Сильвестрова Светлана Юрьевна – к.б.н., ст. науч. сотр. лаб. лекарственного метаболизма ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-0479-9422

Смирнова Анна Вячеславовна – науч. сотр. лаб. доклинических исследований ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», ст. науч. сотр. лаб. радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-0386-9732

Крумс Лариса Михайловна – д.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-0692-7133

Вязникова Алина Александровна – мл. науч. сотр. лаб. функциональной диагностики заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-1050-2437

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакетов программ Microsoft Excel 2016 и Statistica 12. Использовали непараметрические статистические методы, результаты выражали в виде медианы с нижним и верхним квартилями (25Q–75Q). *U*-тест Манна–Уитни применен для сравнения между группами различий в сыровоточном FGF19 и суточного содержания ЖК в кале. Непараметрический критерий Пирсона (χ^2) использовали для анализа качественных характеристик, т.е. для определения значимости различий двух или нескольких долей или частот. В качестве статистически значимого уровня достоверности при проверке статистических предположений принимали показатель 0,05. Для проверки связи между переменными использовали ранговый коэффициент корреляции Кендалла тау.

Результаты

Основным клиническим проявлением ХД у пациентов 1-й группы являлся жидкий стул (тип 6 и 7 по Бристольской шкале), возникающий в первой половине дня и часто имеющий характерную ярко-желтую или зеленоватую окраску. У большинства из них диарея сопровождалась чувством жжения в заднем проходе и болями в правой подвздошной области, что объяснялось раздражением аноректальной области желчью.

Больных 1-й группы наряду с более частым стулом и полифекалией чаще беспокоили боли в животе, метеоризм и горечь во рту (см. таблицу).

Проведенные исследования показали, что у пациентов 1-й группы уровень суточной экскреции ЖК с калом составил 657,4 мг/сут (524,6; 830,1), что значительно превышало показатели 2-й группы – 200 мг/сут (120,6; 215); $p < 0,001$ и группы контроля – 220,3 мг/сут (188,3; 230); $p < 0,001$ (рис. 1).

При исследовании уровня FGF19 в сыворотке крови выявлено, что в группе контроля она составила в среднем 164,5 нг/мл (150,1; 291,4), в 1-й группе больных – 86,2 нг/мл (67,8; 117,8), а во 2-й группе – 259 нг/мл (170,6; 318,8). Следовательно, у больных 1-й группы этот показатель значительно ниже, чем в норме и у пациентов 2-й группы ($p < 0,001$); рис. 2.

Для определения взаимосвязи между концентрацией FGF19 в сыворотке крови и величиной экскреции ЖК с калом мы провели корреляционный анализ между этими показателями (рис. 3) и обнаружили между ними обратную корреляционную зависимость (тау Кендалла -0,34, $p < 0,001$).

Клиническая характеристика больных

Симптомы	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=31)	Контроль (n=28)	<i>p</i> (1-2)	<i>p</i> (1-К)
Частота стула*	3,5 (3; 5)	2 (1; 2)	1 (1; 2)	<0,01	<0,01
Вес стула, г/сут*	580 (450; 640)	248 (200; 300)	240 (200; 300)	<0,01	<0,01
Абдоминальная боль, n/%**	25/83,3	16/51,6	7/25	0,026	<0,01
Метеоризм, n/%**	25/83,3	16/51,6	4/14,3	0,026	<0,05
Горечь во рту, n/%**	26/86,6	13/41,9	5/17,9	<0,01	<0,01
Тошнота, n/%**	10/33,3	12/38,7	6/21,4	0,788	0,381

*Медиана (25%; 75%), **критерий Пирсона (χ^2).

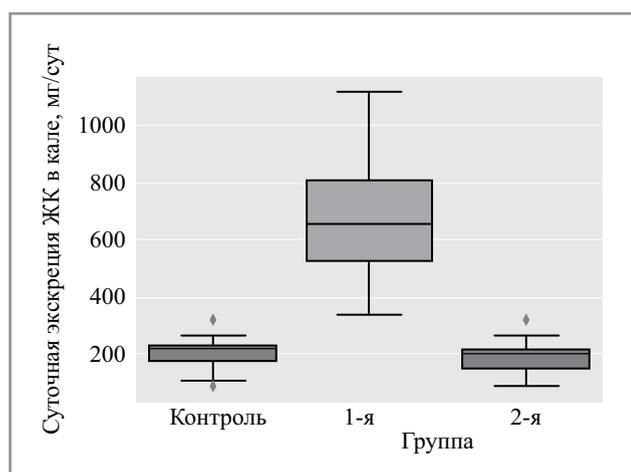


Рис. 1. Суточная экскреция ЖК в кале в норме и у обследованных больных.

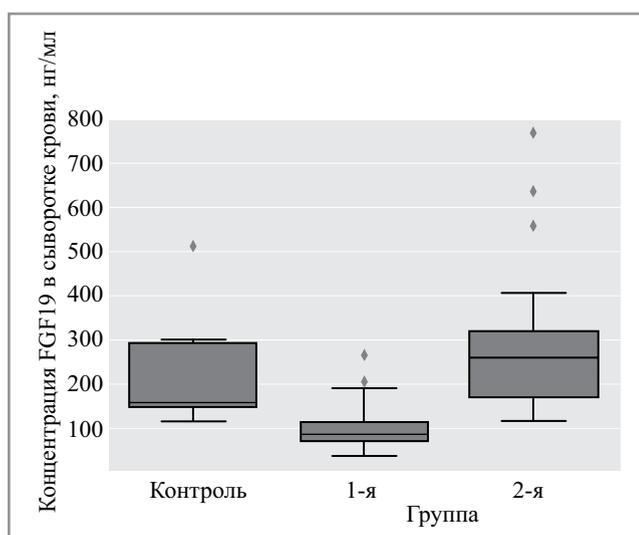


Рис. 2. Концентрация FGF19 в сыворотке крови в норме и у обследованных больных.

Таким образом, у больных с хронической диареей, развившейся после ХЭ (1-я группа), выявлены значительные потери ЖК с калом. В этой же группе у 23 (76,6%) пациентов оказалась сниженной концентрация FGF19 в сыворотке

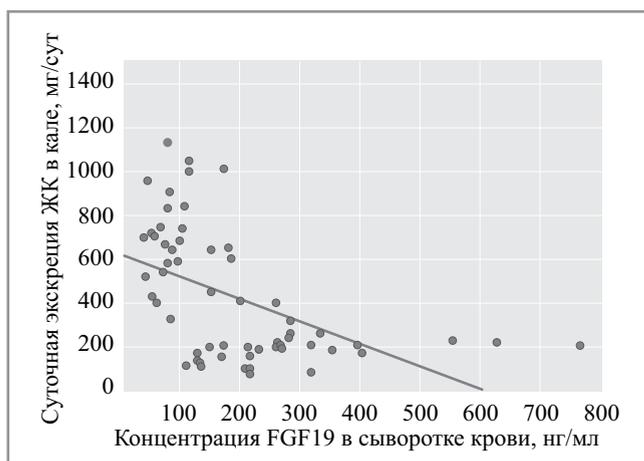


Рис. 3. Корреляционная зависимость между концентрацией FGF19 в сыворотке крови и суточной концентрацией ЖК в кале.

крови и у всех больных – обратная корреляционная зависимость между концентрацией FGF19 и содержанием ЖК в кале. Полученные нами данные согласуются с исследованиями, проведенными J. Walters и соавт. (2009 г.), которые отметили снижение уровня FGF19 в сыворотке крови у пациентов с диареей, появившейся после ХЭ [11].

В последние годы активно изучается роль FGF19 в процессе реабсорбции ЖК из просвета тонкой кишки. Имеются данные, что транскрипция и высвобождение FGF19 из энтероцита регулируются ядерными рецепторами, в частности FXR, стимуляция которого ЖК приводит к увеличению уровня FGF19 в сыворотке крови и подавлению синтеза новых ЖК [12]. В то же время при недостатке FGF19 только часть ЖК реабсорбируется в подвздошной кишке, и их значительное количество поступает в толстую

кишку, вызывая хроническую диарею. А.И. Парфенов и соавт. данный вид диареи описали под названием «холотгенная диарея» и выделили ее как отдельный вариант ПХЭС [13–16].

Известно, что FGF19 относится к семейству факторов роста, регулирующих эмбриональное развитие и морфогенез тканей, рост и инвазию опухолей, а также метаболизм питательных веществ. Вместе с тем одной из наиболее важных функций FGF19 остается участие в регулировании работы фермента, ограничивающего скорость синтеза ЖК в печени [17]. Причины, приводящие к снижению FGF19, до конца не изучены и, по-видимому, связаны с генетическими дефектами ядерного рецептора.

Механизм развития ХД связан с нарушением процессов регуляции на различных этапах энтерогепатической циркуляции ЖК, среди которых FGF19 играет одну из ведущих ролей. Сравнительное изучение больных, перенесших ХЭ, выявило у них существенные различия в уровне этого фактора. У пациентов с диареей высокие потери ЖК с калом сочетались с низким содержанием в сыворотке крови FGF19. У больных без диареи результаты оказались противоположными. Очевидно, что при недостатке FGF19 развивается мальабсорбция ЖК, и большая часть их поступает в толстую кишку, вызывая диарею.

Заключение

Одной из возможных причин ХД у больных, перенесших ХЭ, являются низкий уровень FGF19 в сыворотке крови и высокое содержание ЖК в кале. Полученные результаты свидетельствуют о приоритетном значении FGF19 в развитии ХГ, которая может рассматриваться как один из вариантов ПХЭС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fisher M, Spiliadis DC, Tong LK. Diarrhoea after laparoscopic cholecystectomy: incidence and main determinants. *ANZ J Surg.* 2008 Jun;78(6):482-6. doi: 10.1111/j.1445-2197.2008.04539.x
- Быстровская Е.В., Ильченко А.А., Сильвестрова С.Ю. Особенности биохимического состава операционной желчи при различных видах холецистолитиаза. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2010;6:3-6 [Bystrovskaya EV, Ilchenko AA, Silvestrova SYu. Characteristics of the biochemical composition of operating bile in various types of cholelithiasis. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010;6:3-6 (In Russ.)].
- Sauter GH, Moussavian AC, Meyer G, et al. Bowel habits and bile acid malabsorption in the months after cholecystectomy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(7):1732-35. doi: 10.1016/S0002-9270(02)04135-7
- Lublin M, Crawford DL, Hiatt JR, Phillips EH. Symptoms before and after laparoscopic cholecystectomy for gallstones. *Am Surgeon.* 2004;70(10):863.
- Camilleri M. Bile Acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut Liver.* 2015;9(3):332-9. doi: 10.5009/gnl14397
- Vijayvargiya P, Camilleri M. Current Practice in the Diagnosis of Bile Acid Diarrhea. *Gastroenterology.* 2019;156:1233-8. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.069
- Honda A, Yamashita K, Numazawa M, et al. Highly sensitive quantification of 7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one in human serum by LC-ESI-MS/MS. *J Lipid Res.* 2007;48(2):458-64. doi: 10.1194/jlr.D600032-JLR200
- Ticho AL, Malhotra P, Dudeja PK, et al. Bile Acid Receptors and Gastrointestinal Functions. *Liver Res.* 2019;3(1):31-9. doi: 10.1016/j.livres.2019.01.001
- Ding L, Yang L, Wang Z, Huang W. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. *Acta Pharm Sin B.* 2015;5(2):135-44. doi: 10.1016/j.apsb.2015.01.004
- Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. и др. Факторы роста фибробластов FGF19, FGF21, FGF23 как эндокринные регуляторы физиологических функций и геропротекторы. Эпигенетические механизмы регуляции. *Успехи современной биологии.* 2017;137(1):84-99 [Kuznik BI, Khavinson VKh, Linkova NS, et al. Fibroblast growth factors FGF19, FGF21, FGF23 as endocrine regulators of physiological functions and geroprotectors. Epigenetic mechanisms of regulation. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2017;137(1):84-99 (In Russ.)].
- Walters JR, Tasleem AM, Omer OS, et al. A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(11):1189-94. doi: 10.1016/j.cgh.2009.04.024

12. Индейкина Л.Х., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М. и др. Хологенная диарея: некоторые аспекты патогенеза и лечения. *Доктор.RU*. 2018;3:12-5 [Indeykina LKh, Sabelnikova EA, Krums LM, et al. Bile Acid Diarrhoea: some aspects of pathogenesis and treatment. *Doctor: RU*. 2018;3:12-5 (In Russ.)].
13. Парфенов А.И. Четыре варианта патогенеза и терапии диареи. *Терапевтический архив*. 2015;87(12): 5-12 [Parfenov AI. Four variants of the pathogenesis of diarrhea and its therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(12):5-12 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587125-12
14. Парфенов А.И. Болезни илеоцекальной области. М.: Анахарсис, 2005 [Parfenov AI. Diseases of the ileocecal zona. Moscow: Anacharsis, 2005 (In Russ.)].
15. Парфенов А.И. Хологенная диарея. *РМЖ*. 2010;28:1732-35 [Parfenov AI. Bile Acid Diarrhoea. *RMJ*. 2010;28:1732-35 (In Russ.)].
16. Крумс Л.М., Парфенов А.И., Губина А.В. и др. Хологенная диарея – вариант постхолецистэктомического синдрома. *Терапевтический архив*. 2013;85(2):32-5 [Krums LM, Parfenov AI, Gubina AV, et al. Bile acid diarrhoea is a option of the postcholezystectomy syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2013;85(2):32-5 (In Russ.)].
17. Camilleri M. Advances in understanding of bile acid diarrhea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(1):49-61. doi: 10.1586/17474124.2014.851599

Поступила 02.07.2020



OMNIDOCTOR.RU