

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

© Грицко Р.Ю., Бочар О.М., Бочар В.Т., 2019
УДК 616.34-008.314.4
DOI 10.11603/1681-2727.2019.3.10635

Р.Ю. Грицко, О.М. Бочар, В.Т. Бочар

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ХОЛОГЕННУ ДІАРЕЮ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета роботи – узагальнити дані про етіологію, механізм розвитку, клінічні прояви, лабораторну діагностику та принципи лікування хологенної діареї (ХД).

ХД – хронічна діарея, яка спричинена надлишковим надходженням жовчних кислот (ЖК) в ободову кишку. Найчастіше такий стан виникає через порушення всмоктування ЖК в тонкій кишці або при швидкому транзиті їх внаслідок підвищеної моторно-евакуаторної функції тонкої кишки. Наведені основні механізми обміну ЖК в нормі та при різних патологічних станах. Порушення всмоктування ЖК в тонкій кишці може бути первинним (вродженим) – найчастіше при целиакії і вторинним. Вторинні порушення всмоктування ЖК розвиваються у пацієнтів, яким виконано резекцію клубової кишки або які мають захворювання, що супроводжуються запальним процесом у тонкій кишці (хвороба Крона). Розвиток ХД також може бути обумовлений патологією біліарної системи. Надмірне потраплення жовчі у кишку можливе після холецистектомії або при різних дискінезіях жовчних шляхів, при синдромі дисфункції сфінктера Oddi.

Основним симптомом ХД є часті випорожнення калом рідкої консистенції яскраво-жовтого або зеленого забарвлення. Іншим характерним симптомом ХД є виникнення больового синдрому у правих відділах живота. В основі діагностичного алгоритму ХД, окрім збору анамнезу і деталізації скарг пацієнта, лежить дослідження калу та проведення низки специфічних тестів: 75SeHCAT-тесту, визначення рівня сироваткового метаболіту С4 (7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one) та концентрації фактора росту фібробластів FGF-19.

Лікування ХД включає корекцію харчування та симптоматичну терапію. Призначають ентеросорбенти, при больовому синдромі – спазмолітики, для усунення асинхронного надходження з їжею жовчі в тонку кишку – жовчогінні препарати, для лікування синдрому надлишкового бактерійного росту у верхніх відділах тонкої кишки – кишкові антибіотики, кишкові антисептики, пробіотики та пребіотики. У період вираженої діареї призначають препарати, що пригнічують перистальтику, зокрема лоперамід. При значній

втраті ЖК із калом рекомендовано застосування секвестрантів жовчі (холестираміну).

Ключові слова: хологенна діарея, обмін жовчних кислот, 75SeHCAT-тест, лікування діареї.

Діарея (від давньогр. δια-ρρέω – протікати, протікати через щось) – це екскреція зміненого, рідкого і водянистого калу не менше 3 разів впродовж 24 год [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно у світі реєструють близько 1,7 млрд випадків діареї [1].

Відповідно до сучасних уявлень, у патогенезі діареї виділяють чотири механізми: гіперсекрецію води та електролітів, підвищення осмотичного тиску в порожнині кишок, порушення транзиту кишкового вмісту та кишкову гіперексудацію [2-4]. Найчастішою серед цих ланок у патогенезі гострої діареї є кишкова гіперсекреція. Вона виникає внаслідок порушення всмоктування іонів електролітів та води у кишці. Перенесення води через клітинну мембрану епітеліоцитів здійснюють іони натрію (Na⁺) та калію (K⁺). Активний транспорт іонів забезпечує аденозинтрифосфат (АТФ) за допомогою АТФ-ази [5]. Жовчні кислоти підвищують активність аденілатциклази в кишковій стінці та стимулюють утворення циклічного аденозинмонофосфату, який є попередником АТФ. У результаті цього значно посилюється секреція води та електролітів, головним чином натрію і зростає об'єм кишкових випорожнень [5].

Під хологенною діареєю розуміють хронічну діарею, яка викликана надлишковим надходженням ЖК в ободову кишку. Найчастіше це виникає через порушення всмоктування ЖК в тонкій кишці або при швидкому транзиті їх внаслідок підвищеної моторно-евакуаторної функції тонкої кишки. Характер діареї, пов'язаний із порушенням обміну ЖК важко виявити, адже її симптоми часто поєднуються з проявами основного захворювання [6]. У зв'язку з цим діагностика і лікування ХД залишаються актуальною проблемою медицини, яка потребує подальшого вивчення.

Обмін жовчних кислот. Первинні жовчні кислоти (холева і хенодезоксихолева) синтезуються в ендоплазм-

матичному ретикулумі гепатоцитів. У цьому процесі беруть участь цитохром P₄₅₀ (фермент CYP7A1), нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат і аскорбінова кислота. На синтез ЖК використовується 75 % холестерину, утвореного у печінці [6-8]. Первинні ЖК, потрапляючи у проксимальні відділи тонкої кишки, зв'язуються з таурином і гліцином, утворюють парні кон'югати: таурохолат, таурохенодезоксихолат, глікохолат і глікохенодезоксихолат. Після участі у процесі травлення в тонкій кишці проходить активна реабсорбція ЖК. Зокрема, в умовах фізіологічної норми в клубовій кишці під впливом кишкової мікрофлори відбувається декон'югація ЖК. Втрачаючи HO-групу, з них утворюються вторинні ЖК: з холової – дезоксихолева, а з хенодезоксихолевої – літохолева і кетолітохолева. З останніх можуть утворитися третинні ЖК (сульфолітохолева і урсодезоксихолева відповідно) [6-8]. Вторинні ЖК з плином іонів натрію проникають в ентероцити – основні клітини слизової оболонки тонкої кишки. Фізіологічне місце всмоктування ЖК – термінальний відділ клубової кишки, де є специфічна активна транспортна система [9]. Кількість рециркуляції ЖК у людини приблизно 5-6 на добу (до 13) [6]. У нормі 95 % ЖК реабсорбується і тільки 5 % їх досягає товстої кишки а пізніше – виділяється із калом [4]. Щоденна втрата ЖК з фекаліями становить приблизно 200-400 мг [10].

Вторинні ЖК, зокрема літохолева кислота, на поверхні ентероцитів активує FXR-рецептори (Farnesoid X receptor) які споріднені із фактором росту фібробластів 19 (FGF-19 – Fibroblast growth factor) [11-15]. Цей інтестинальний гормон захоплює декон'юговані ЖК і через систему ворітної вени плином крові доставляє їх в гепатоцити. При достатній кількості FGF-19 у печінці гальмується синтез ЖК. При дефіциті FGF-19 значно менше ЖК абсорбується в ентероцитах і, відповідно, потрапляє в печінку. У свою чергу, недостатня кількість FGF-19 через сигнальну систему активує синтез нових ЖК. Відповідно, кількість ЖК, що надходять у тонку кишку, зростає, але, в той же час, реабсорбція їх в ентероцитах знижується – виникає мальабсорбція ЖК [11, 12].

Розрізняють 3 типи мальабсорбції ЖК [15]. Причиною 1-го типу є патологія клубової кишки або зміни після її резекції. До 2-го типу відносять ідіопатичну мальабсорбцію ЖК, зумовлену генетичним дефектом їх транспортних переносників. Останні дослідження вказують на можливість виникнення мальабсорбції ЖК 2-го типу внаслідок надлишку синтезу ЖК через порушення зворотного зв'язку із FGF-19 [16]. Мальабсорбція 3-го типу виникає при патології кишок після холецистектомії, при панкреатичній недостатності, дискінезіях жовчовивідних шляхів, синдромі надлишкового бактерійного росту в кишці [15].

Надлишок ЖК у товстій кишці сповільнює всмоктування, викликає стимуляцію секреторного процесу [17]. Як наслідок – значно зростає секреція води і електролітів та виникає секреторна діарея [4]. Часто вона супроводжується іншими шлунково-кишковими симптомами, такими як здуття живота, часті поклики до дефекації і, деколи, нетримання калу [2, 9, 10, 13, 15]. У товстій кишці під дією кишкової мікрофлори (ентерококів, бактероїдів, клостридій, біфідобактерій і бактероїдів) у результаті часткової декон'югації (відщеплення таурину або гліцину) та 7 α -дегідроксилювання (видалення 7-гідроксигрупи) утворюються вторинні ЖК – дезоксихолати і літохолати [10]. Ці речовини є потужними стимуляторами секреції електролітів і води у товстій кишці. Вони сприяють підвищенню її перистальтики, скорочують час транзиту товстокишкового вмісту.

Причини ХД. Порушення всмоктування ЖК в тонкій кишці може бути первинним (вродженим) і вторинним (набутим).

Вроджене порушення всмоктування ЖК трапляється рідко, найчастіше воно характерне для целиакії. Целиакія – це хронічна генетично детермінована аутоімунна Т-клітинноопосередкована ентеропатія, зумовлена стійкою непереносністю глютену. Для цього захворювання характерні специфічні зміни слизової оболонки тонкої кишки, поява аутоантител і широкий спектр глютеносередкованих клінічних проявів. «Класична» целиакія з вираженими гастроінтестинальними проявами у вигляді персистуючої діареї, поліфекалії більше характерна для дітей. Часто вона призводить до порушення фізичного розвитку з ознаками білково-енергетичної недостатності та полідефіцитних станів (синдрому мальабсорбції). Целиакія у дорослих пацієнтів буває рідко – 0,5-1 % [18]. Для неї характерний більш латентний або атипичний перебіг. В основному у дорослих хвороба проявляється вираженою загальною слабкістю внаслідок перманентної залізодефіцитної анемії, рідше – диспепсичними проявами у вигляді частих смердючих випорожнень рідкої консистенції [18, 19].

Вторинні порушення всмоктування ЖК розвиваються у пацієнтів, яким виконано резекцію клубової кишки або які мають захворювання, що супроводжуються запальним процесом у тонкій кишці [3-5]. Найбільш відомими причинами розладу ентерогепатичної циркуляції ЖК та розвитку ХД є хворі із синдромом короткої кишки. Це пацієнти, яким було виконано резекцію тонкої кишки у різному обсязі. Причинами операційних втручань найчастіше є ускладнена перфорацією чи стенозом хвороба Крона, гостра кишкова непрохідність і защемлена грижа з некрозом кишки, рідше – масивна травма тонкої кишки [20]. Відсутність активної транспортної системи для реабсорбції ЖК призводить до значної їх втрати з

калом. Крім того, висока концентрація ЖК у товстій кишці значно посилює секрецію води та електролітів і сприяє розвитку секреторної діареї [3-5]. ХД може виникнути вже після часткової резекції клубової кишки (менше 100 см), однак, у таких випадках дефіцит ЖК, необхідних для всмоктування ліпідів, ще може компенсуватися посиленням синтезом їх в печінці. При обширніших резекціях клубової кишки (понад 100 см) виникає абсолютна недостатність ЖК внаслідок перерваної ентерогепатичної циркуляції. Це призводить до стеатореї, тобто виникає «жирнокисла діарея» [3, 5, 10]. Також мають значення і терміни після проведеного операційного втручання. Максимальне підвищення рівнів ЖК в калі було виявлено у пацієнтів до 3 років після операції [10]. Значно порушена абсорбція ЖК за рахунок вираженого запального процесу у стінці кишки характерна і при хворобі Крона (термінальному ілеїті), навіть без резекції кишки [21].

Розвиток ХД також може бути обумовлений патологією біліарної системи. Надмірне потраплення жовчі у кишки можливе після холецистектомії або при різних дискінезіях жовчних шляхів, при синдромі дисфункції сфінктера Одді [3, 5]. Після видалення жовчного міхура всмоктування ЖК може бути не порушене. Але потраплення їх у великій кількості в тонку кишку разом з їжею може призвести до переміщення незміненої жовчі у товсту кишку і, тим самим, викликати секреторну діарею [2]. ХД виникає також при зниженій моториці жовчного міхура, зокрема при його дискінезіях, пов'язаних з анатомічними змінами органа (перетяжка, вигнута форма і т.д) чи при гіпомоторній дискінезії, характерній для целіакії. При цьому виникає асинхронність надходження їжі і жовчі в просвіт тонкої кишки. Недостатнє надходження жовчі в момент травлення у просвіт дванадцятипалої кишки сприяє порушенню функції підшлункової залози і сприяє розвитку діареї. Рідше ХД може виникнути при попаданні з їжею сильного стимулятора скорочення жовчного міхура. В разі його відсутності виникає гіперсекреція печінкою жовчі, а надлишок ЖК, які не встигають реабсорбуватися у клубовій кишці, викликають діарею [2-4].

ХД може розвинути при синдромі дисфункції сфінктера Одді. Зокрема, при спазмі сфінктера Одді нерегулярне надходження ЖК порушує ентерогепатичну циркуляцію ЖК, погіршує перетравлювання і всмоктування жирів, зменшує бактерицидні властивості дуоденального вмісту, що загалом сприяє порушенню мікробіоценозу тонкої кишки. При недостатності сфінктера Одді безперервне повільне надходження жовчі створює сприятливі умови для розвитку синдрому надлишкового бактерійного росту і реалізації пошкоджуючої дії ЖК на кишковий епітелій [6].

Клінічна картина при хологенній діареї. Для захворювання характерний впертий хронічний, але не прогресуючий перебіг. Основним симптомом ХД є часті випорожнення рідкої консистенції. Частота і консистенція калу залежать від етіологічного чинника. Зокрема, для пацієнтів після розширених резекцій тонкої кишки характерна поліфекалія, діарея у них буває дуже об'ємною і водянистою [3-5, 10]. Після холецистектомії та при дискінезіях жовчовивідних шляхів переважають часті рідкі, але не об'ємні випорожнення. У хворих на целіакію випорожнення переважно об'ємні, рідкої або кашкоподібної консистенції, часто – смердючі [18]. Для ХД характерне яскраво-жовте або зелене забарвлення фекалій [10].

Іншим характерним симптомом ХД є виникнення больового синдрому у правих відділах живота. У хворих з постхолецистектомічним синдромом типова локалізація болю – праве підребер'я, епігастральна ділянка. Болі часто мають чіткий зв'язок з харчуванням, виникають через 30-40 хвилин після вживання їжі, супроводжуються відрижкою, нудотою, гіркотою в роті. Болі можуть з'являтися і посилюватися при пальпації сліпої і висхідної кишки [10]. У пацієнтів із синдромом короткої тонкої кишки больовий синдром часто не має чіткої локалізації, болі можуть виникати як у правій, так і в лівій клубовій ділянці, навколо пупка. У цих пацієнтів вони частіше пов'язані з актом дефекації і зменшуються після нього [10]. Часто у хворих із ХД внаслідок подразнюючої дії ЖК на слизову оболонку може виникати відчуття печіння в прямій кишці.

Діагностика хологенної діареї. В основі діагностичного алгоритму ХД, крім збору анамнезу і деталізації скарг пацієнта, лежить дослідження калу та проведення низки специфічних тестів [3, 5]. При персистуючих багаторазових рідких випорожненнях при відсутності ефекту емпіричної терапії пацієнтам із будь-якою діареєю, у тому числі і з ХД, показане проведення тесту на дослідження всмоктування жовчних кислот (75SeHCAT), визначення рівня сироваткового метаболіту С4 (7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one) та концентрації фактора росту фібробластів FGF-19.

Для виявлення стеатореї вимірюють вагу калу і вміст у ньому жиру за методом ван де Камера впродовж 48 год. Втрати ЖК більше 2300 мкмоль/48 год вказують на ХД [10]. Деякі автори визначали вміст іонів K⁺ і Na⁺ у дводобовій порції калу за методикою плазмової фотометрії для з'ясування їх втрат [3, 5].

У ряді випадків пацієнтам рекомендують проведення колоноскопії, при якій часто виявляють наявність ЖК у висхідній та сліпій кишках (жовч покриває їх стінки) [4, 6].

У нормі кількість ЖК у добовій кількості калу не має перевищувати 100 мг/г, тоді як при ХД їх концентрація

зростає в кілька разів. На жаль, методика визначення концентрації ЖК у калі не є рутинною, вона доступна лише в деяких великих наукових центрах [6].

За даними літератури, на сьогодні основним методом дослідження мальабсорбції ЖК і вимірювання їх втрат є аналіз SeHCAT [22, 23]. Група іспанських дослідників, провівши аналіз низки публікацій Pubmed та OVID, визначили, що саме SeHCAT-тест має найвищу чутливість і специфічність [24]. Враховуючи співвідношення «ціна-якість», на сьогодні SeHCAT має найвищий ступінь рекомендації, а в Європі на сьогодні він є «золотим стандартом» для діагностики порушення всмоктування ЖК [24]. В основі цього тесту лежить визначення відсотку затримки 23-селено-25-гомо-таурохолевої кислоти (selenium-75-homocholic acid taurine – SeHCAT), міченої радіоактивним селеном (^{75}Se) [23, 25]. Цей радіофармацевтичний препарат, в основі якого є ЖК, проходить через весь цикл тонкокишково-печінкової рециркуляції. Він піддається реабсорбції в клубовій кишці, повертається в печінку, а потім із жовчю виділяється в дванадцятипалу кишку. Радіоактивний селен випромінює гамма-хвилі дуже слабкої інтенсивності (ступінь опромінення не більше 0,3 mSv), які реєструють на скінтіографі. Сканування можна проводити в будь-якому лікувальному закладі, оснащеному гамма-камерою. Його проводять двічі на 7 днів, вимірюючи кілька циклів екскреції та реабсорбції ЖК. У нормі через сім днів затримка SeHCAT в організмі становить приблизно 15 %. Затримку 10-15 % визначають як легку втрату ЖК, 5-10 % – помірну і 0-5 % – як значну та аномальну [23, 26].

Ще одним із методів дослідження обміну ЖК є кількісний метод визначення метаболіту C4 (7 альфа-гідрокси-4-холестен-3-он). Він є проміжним продуктом у синтезі ЖК ферментом печінки CYP7A1 з холестерину [27]. Чим вищий рівень C4, тим більше у печінці утворюються ЖК. Даний метод дає надійні результати кількісної оцінки синтезу ЖК [10, 14, 28]. Концентрацію маркера C4 у сироватці крові визначають методом рідинної хроматографії з мас-спектрометрією.

Наступним сучасним методом оцінки порушень обміну ЖК є визначення концентрації інтестинального гормону фактора росту фібробластів 19. FGF-19 захоплює вільні ЖК і через систему ворітної вени доставляє їх в гепатоцити. При достатній кількості FGF-19 він пригнічує активність C4 і тим самим гальмує синтез ЖК. Підвищення концентрації FGF19 вказує на зменшення вироблення ЖК в печінці, а його зниження є непрямим маркером зростання синтезу ЖК [28] Концентрацію FGF-19 вимірюють методом ІФА.

Дихальний тест і стул-тест із ^{14}C -глікохоломатом (^{14}C -BA), який мічений радіоактивним вуглецем ^{14}C , для

дослідження обміну ЖК на сьогодні практично не використовують [29].

Принципи лікування хологенної діареї. Ефективність терапії ХД оцінюють за зменшенням кількості дефекацій, зміною консистенції калу та зниженням концентрації у ньому ЖК.

Лікування ХД має розпочинатися із корекції харчування. Зміни у раціоні полягають в обмеженні механічних і хімічних стимуляторів кишкової секреції, зменшенні, а іноді повному виключенні молока і молочних продуктів. Для полегшення процесу травлення обов'язковою є термічна і механічна обробка продуктів. Хворим призначають дієту 4б за Певзнером з підвищеним вмістом білка (135 г на добу) і фізіологічною нормою жиру (100-110 г на добу). При целиакії рекомендовано аглутонову дієту. Для пацієнтів із синдромом короткої петлі доцільним є призначення дієти з низьким вмістом жирів, доповнюючи її вміст продуктами, багатими тригліцидами із середнім розміром поліпептидних ланцюгів (кокосова і пальмова олія) [6].

У пацієнтів з ХД, що виникла внаслідок хвороби Крона, рекомендовано глюкокортикостероїди (преднізолон, будесонід), які активують експресію апікального натрій-залежного транспортера ЖК (ASBT – *apical sodium bile acid transporter*). Призначають препарати 5-аміносаліцилової кислоти (месалазин, сульфасалазин), цитостатики (азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин) і блокатори фактора некрозу пухлини- α (інфліксімаб) [6].

З метою адсорбції ЖК в період між прийомами їжі рекомендують приймати ентеросорбенти (ентеросгель, атоксил, смекта), а також порошки, що містять білу глину. Ці речовини мають також обволікаючу дію і захищають слизову оболонку тонкої кишки від пошкоджуючого впливу ЖК [3, 5].

При больовому синдромі призначаються спазмолітики. Перевагу необхідно віддавати спазмолітикам, які селективно розслабляють гладкі м'язи органів травлення, зокрема сфінктер Одді (мебеверин). Деякі автори рекомендують також призначати гепатопротектори (силімарин) для покращення якісного складу жовчі [3, 5].

Для усунення асинхронного надходження з їжею жовчі в тонку кишку хворим призначають жовчогінні препарати, що стимулюють скоротливу функцію жовчного міхура. Після стихання діареї рекомендують продовжувати прийом жовчогінних засобів впродовж тривалого часу (до 1 року) [3, 5]. У пацієнтів після холецистектомії доцільно призначати препарати урсодеокихолевої кислоти в дозі по 250 мг на ніч.

Для лікування синдрому надлишкового бактерійного росту у верхніх відділах тонкої кишки та для зменшення дисбактеріозу у товстій кишці впродовж 7-10 днів

призначають лікарські засоби, активні проти грамнегативних аеробних і анаеробних бактерій. Рекомендовано кишкові антибіотики, які не всмоктуються (рифаксимін) або кишкові антисептики (з групи імідазолу – метронідазол, препарати нітрофуранового ряду – ентерофурил). Одночасно призначають пробіотики (хілак форте, лінекс) та пребіотики (харчові волокна, інулін). Застосування про- і пребіотиків, крім покращення метаболізму ЖК, стимулює регенерацію пошкоджених ЖК епітеліоцитів кишкової стінки [6, 10].

У період значної діареї призначають препарати, що пригнічують перистальтику, зокрема лоперамід. Зв'язуючись із опіатними рецепторами кишкової стінки, він пригнічує вивільнення ацетилхоліну та простагландинів і тим самим знижує пропульсивну перистальтику та збільшує час проходження вмісту через травний канал і здатність стінки кишки до абсорбції рідини.

У хворих з великою резекцією тонкої кишки в разі діареї, резистентної до стандартної терапії, рекомендовано призначення октреотиду [3, 5]. Він пригнічує секрецію води та електролітів у просвіт кишки і зменшує водну діарею. Октреотид призначають підшкірно по 100 мкг 3 рази на добу до стихання діареї

В основі лікування ХД, при якій є значна втрата ЖК із калом, рекомендовано засоби, які зв'язують ЖК. Впродовж багатьох років з цією метою у ролі секвестранта жовчі в тонкій кишці використовують аніонообмінну

смолу холестирамін. При діареї він зв'язує вільні ЖК, знижує їх концентрацію в товстій кишці, що, у свою чергу, зменшує секреторні процеси в ній [15]. Поряд з добрим терапевтичним ефектом холестирамін має певні труднощі у використанні та низку побічних дій. Через незвичну структуру (порошкоподібна смола) та непріємний смак багато пацієнтів тяжко переносили цей препарат і часто від нього відмовлялися [15]. Крім того, як секвестрант ЖК, холестирамін може зв'язувати інші сполуки. Тому в разі прийому пацієнтом інших лікарських засобів, рекомендовано використовувати їх за 1 год до або через 4-6 год після прийому холестираміну. Довготривале вживання цього препарату також може призвести до дефіциту жиророзчинних вітамінів (А, D, Е і К), тому рекомендовано періодично перевіряти їх рівень та, при потребі, проводити замісну терапію [15].

В останні роки досліджують ефективність лікування захворювань гепатобіліарної системи препаратами обетіхолової кислоти (*obeticholic acid*). Це селективний агоніст фарнезоїдного Х-рецептора (FXR) з антихолестатичними і гепатопротективними властивостями. Препарати на основі обетіхолової кислоти розроблені для лікування первинного біліарного цирозу печінки, однак є наукові роботи, які показують ефективність їх і при лікуванні хронічної ХД [29].

Отже, діагностика та лікування пацієнтів із ХД потребують індивідуального підходу до кожного пацієнта.

Література

1. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers / World Health Organization. – Geneva, 2005. – World Health Organization. – Published online (http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9241593180/en/index.html).
2. Парфенов А.И. Боль в правой подвздошной области и нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот // Болезни илеоцекальной области / Под ред. А.И. Парфенова. – М.: Анахарсис, 2003. – 200 с.
3. Хологенная диарея / А.И. Парфенов, Л.М. Крумс, А.Э. Лычкова // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 10, № 1. – С. 28-33.
4. Binder H. J. Causes of Chronic Diarrhea / H. J. Binder // The New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 355. – P. 236-239.
5. Парфенов А.И. Хологенная диарея / А.И. Парфенов // Российский медицинский журнал. – 2010. – № 28. – С. 1732-1738
6. Малов В.И. Хологенная диарея: причины, диагностика и лечение / В.И. Малов // Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – № 1. – С.167-172.
7. Chan J. Hepatobiliary transport and metabolism in health and disease / J. Chan, J. L. Vandeberg // Journal of Clinical Lipidology. – 2012. – Vol. 7 (2). – P. 189-202.
8. Dawson P. A. Intestinal transport and metabolism of bile acids / P. A. Dawson, S. J. Karpen // The Journal of Lipid Research. – 2015. – Vol. 56 (6). – P. 1085-1099.
9. Pattni S. S. Recent advances in the understanding of bile acid malabsorption / S. S. Pattni, J. R. F. Walters // British Medical Bulletin. – 2009. – Vol. 92, N 1. – P. 79-93.
10. Метаболізм желчных кислот и их роль в развитии хологенной диареи / Л.Х. Индейкина, А.И. Парфёнов, Л.М. Крумс [и др.] // Гастроэнтерология. – 2015. – № 2(103), часть I. – С. 11-13.
11. Dantley T. Clinical injury. Postcholecystectomy diarrhea: what relieves it? / T. Dantley // The Journal of family practice. – 2011. – Vol. 60, N 10. – P. 635-636.
12. New insights into bile acid malabsorption / I. Johnston, J. Nolan, S. S. Pattni [et al.] // Current Gastroenterology Reports. – 2011. – Vol. 13, N 5. – P. 418-425.
13. Walters J.R.F. Deficit primary bile acid diarrhea: making the diagnosis and recognizing the disorders / J.R.F. Walters // Expert Review of Gastroenterology and Hepatology. – 2010. – Vol. 4, N 5. – P. 561-567.
14. A new mechanism for bile acid diarrhea – defective feed inhibition of bile acid biosynthesis / J. R. F. Walters., A. M. Tasleem, O. S. Omer [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2009. – Vol. 7, N 11. – P. 1189-1194.
15. Walters J. R. F. Managing bile acid diarrhoea / J. R. F. Walters, S. S. Pattni // Therapeutic Advances in Gastroenterology. – 2010. – Vol. 3 (6). – P. 349-357.

16. Vijayvargiya P. Update on Bile Acid Malabsorption: Finally Ready for Prime Time? / P. Vijayvargiya, M. Camilleri // *Current Gastroenterology Reports*. – 2018. – Vol. 20 (3). – P. 10. doi: 10.1007/s11894-018-0615-z.
17. Caprili R. Chronic diarrhea. In: *Chronic gastrointestinal disorders* / R. Caprili, Q. Latella, F. Viscido. – Milano: Health Publishing, 2000. – P. 295-303.
18. Кристалева О.Н. Целиакия у взрослых – современные подходы к диагностике и лечению О.Н. Кристалева, М.Г. Мельник // *Сибирский медицинский журнал*. – 2010. – № 3. – С. 121-123.
19. Celiakia – choroba dzieci i dorosłych: objawy, powikłania, grupy ryzyka i choroby współistniejące / E. Majsiak, H. Cichoż-Lach, O. Gubska, B. Cukrowska // *Polski merkuriusz lekarski*. – 2018. – Vol. 44 (259). – S. 31-35.
20. Assessment of ileal function by abdominal counting of the retention of a gamma emitting bile acid analogue / E. H. Thaysen, M. Orholm, T. Arnfred [et al.] // *Gut*. – 1982. – Vol. 23 (10). – P. 862-865. doi:10.1136/gut.23.10.862.
21. Incidence and predictive factors for positive 75SeHCAT test: improving the diagnosis of bile acid diarrhoea / I. A. Murray, L. K. Murray, K. L. Woolson [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 52 (6-7). – P. 698-703. doi: 10.1080/00365521.2017.1298153.
22. 75Se-Homocholic acid taurine scintigraphy (75SeHCAT®), a standard benchmark test in bile acid malabsorption? / A. Baena García, F. Partida Palma, S. García Martínez [et al.] // *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*. – 2019. – Vol. 18. – pii: S2253-654X30187-2. doi: 10.1016/j.rem.2018.12.005.
23. Enterohepatic circulation in man of a gamma-emitting bile-acid conjugate, 23-selena-25-homotaurocholic acid (SeHCAT) / M. V. Merrick, M. A. Eastwood, J. R. Anderson [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1982. – Vol. 23. – P. 126-130.
24. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome / L. Wedlake, R. A'Hern, D. Russell [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2009. – Vol. 30. – P. 707-717.
25. Effect of bile acid sequestrants on the risk of cardiovascular events: a mendelian randomization analysis / S. Ross, M. D'Mello, S. S. Anand [et al.] // *Circulation-Cardiovascular Genetics*. – 2015. – Vol. 8. – P. 618-627.
26. Bile and fat excretion are biomarkers of clinically significant diarrhoea and constipation in irritable bowel syndrome / P. Vijayvargiya, M. Camilleri, D. Burton [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2019. – Vol. 49(6). – P. 744-758. doi: 10.1111/apt.15106.
27. Camilleri M. Bile Acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy / M. Camilleri / *Gut and Liver*. – 2015. – Vol. 9 (3). – 332-339.
28. Купко Н. Хологенная диарея: подходы к лечению / Н. Купко // *Рациональная фармакотерапия*. – 2015. – № 2(35). – С. 32-37.
29. Obeticholic acid for severe bile acid diarrhea with intestinal failure: A case report and review of the literature / C. L. Hvas, P. Ott, P. Paine [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 24 (21). – P. 2320-2326. doi: 10.3748/wjg.v24.i21.2320.

References

1. World Health Organization (2005). *The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers*. Geneva. Retrieved from: http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9241593180/en/index.html.
2. Parfenov, A.I. (2003). *Bol v pravoy podvzdoshnoy oblasti i narusheniya enterogepaticheskoy tsirkulyatsii zhelchnykh kislot [Pain in the right ileal region and violation of the enterohepatic circulation of bile acids]*. In *Diseases of the ileocecal region*. Moscow: Anaharsis [in Russian].
3. Parfenov, A.I., Krums, L.M., Lychkova, A.E., Poleva, N.I. (2007). Kholagennaya diareya [Bile acid diarrhea]. *Terapevticheskiy arhiv – Therapeutic Archive*, 10 (1), 28-33 [in Russian].
4. Binder, H.Y. (2006). Causes of chronic diarrhea. *The New England Journal of Medicine*, 355, 236-239.
5. Parfenov, A.I. (2010). Kholagennaya diareya [Bile acid diarrhea]. *Rossiyskiy meditsynskiy zhurnal – Russian Medical Journal*, 28, 1732-1738
6. Malov, V.I. (2019). Kholagennaya diareya: prichiny, diagnostika i lecheniye [Bile acids diarrhea. Causes, diagnosis and treatment]. *Zabaykalskiy meditsynskiy vestnik – Transbaikal Medical Journal*, 1, 167-172 [in Russian]
7. Chan, J., & Vandeberg, J.L. (2012). Hepatobiliary transport and metabolism in health and disease. *Journal of Clinical Lipidology*, 7 (2), 189-202.
8. Dawson, P.A., & Karpen, S.J. (2015). Intestinal transport and metabolism of bile acids. *The Journal of Lipid Research*, 56 (6), 1085-1099
9. Pattni, S.S., & Walters, J.R.F. (2009). Recent advances in the understanding of bile acid malabsorption. *British Medical Bulletin*, 92 (1), 79-93.
10. Indeykina, L.Kh., Parfenov, A.I., Krums, L.M., Sabelnikova, E.A., Silvestrova, S.I., & Petrakov, A.V. (2015). Metabolizm zhelchnykh kislot i ikh rol v razvitiy kholagennoy diarei [Bile acids: Metabolism and role in cholerrheic diarrhea]. *Gastroenterologhiya – Gastroenterology*, 2 (103), 11-13 [in Russian].
11. Dantley, T. (2011). Clinical inquiry. Postcholecystectomy diarrhea: what relieves it? *The Journal of Family Practice*, 60 (10), 635-636.
12. Johnston, I., Nolan, J., Pattni, S.S., & Walters, J.R.F. (2011). New insights into bile acid malabsorption. *Current Gastroenterology Reports*, 13 (5), 418-425.
13. Walters, J.R.F. (2010). Deficit primary bile acid diarrhea: making the diagnosis and recognizing the disorders. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, 4 (5), 561-567.
14. Walters, J.R.F., Tasleem, A.M., Omer, O.S., & Brydon, W.G. (2009). A new mechanism for bile acid diarrhea – defective feed inhibition of bile acid biosynthesis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 7 (11), 1189-1194
15. Walters, J.R., Pattni, S.S. (2010). Managing bile acid diarrhoea. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 3 (6), 349-357.
16. Vijayvargiya, P., & Camilleri, M. (2018). Update on Bile Acid Malabsorption: Finally Ready for Prime Time? *Current Gastroenterology Reports*, 20 (3), 10. doi: 10.1007/s11894-018-0615-z.
17. Caprili, R., Latella, Q., & Viscido, F. (2000). Chronic diarrhea. In: *Chronic gastrointestinal disorders* (pp. 295-30). Milano: Health Publishing.
18. Krystaleva, O.N. Melnik, M.G. (2010). Tseliakiya u vzroslykh – sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu [Celiac disease in adults – modern approaches to diagnosis and treatment]. *Sibirskiy meditsynskiy zhurnal – Siberian Medical Journal*, 3, 121-123 [in Russian]

19. Majsiak, E., Cichoż-Lach, H., Gubska, O., & Cukrowska, B. (2018). Celiac disease – the disease of children and adults: symptoms, complications, risk groups and comorbidities. *Polski merkuriusz lekarski*, 44(259), 31-35.
20. Thaysen, E.H., Orholm, M., Arnfred, T., Carl, J., & Rødbro, P. (1982). Assessment of ileal function by abdominal counting of the retention of a gamma emitting bile acid analogue. *Gut*, 23 (10), 862-865. doi:10.1136/gut.23.10.862.
21. Murray, I.A., Murray, L.K., Woolson, K.L., Sherfi, H., Dixon, I., Palmer, J., & Sulkin, T. (2017). Incidence and predictive factors for positive 75SeHCAT test: improving the diagnosis of bile acid diarrhea. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 52 (6-7), 698-703. doi: 10.1080/00365521.2017.1298153.
22. Baena García, A., Partida Palma, F., García Martínez, S., de Bonilla Candau, M., Pajares Vinardell, M. (2019). 75Se-Homocholic acid taurine scintigraphy (75SeHCAT®), a standard benchmark test in bile acid malabsorption? *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*, S2253-654X(18)30187-2. doi: 10.1016/j.remn.2018.12.005.
23. Merrick, M.V., Eastwood, M.A., & Anderson, J.R. (1982). Enterohepatic circulation in man of a gamma-emitting bile-acid conjugate, 23-selena-25-homotaurocholic acid (SeHCAT). *Journal of Nuclear Medicine*, 23, 126-130.
24. Wedlake, L., A'Hern, R., Russell, D., Thomas, K., Walters, J.R.F., & Andreyev, H.J.N. (2009). Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 30, 707-717.
25. Ross, S., D'Mello, M., Anand, S.S., & Eikelboom, J.; CARDIoGRAMplusC4D Consortium, Stewart, A.F., ... Paré G. (2015). Effect of bile acid sequestrants on the risk of cardiovascular events: a mendelian randomization analysis. *Circulation-Cardiovascular Genetics*, 8, 618-627. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000952
26. Vijayvargiya, P., Camilleri, M., Burton, D., Busciglio, I., Lueke, A., & Donato, L.J. (2019). Bile and fat excretion are biomarkers of clinically significant diarrhoea and constipation in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 49 (6), 744-758. doi: 10.1111/apt.15106. Epub 2019 Feb 10.
27. Camilleri, M. (2015). Bile Acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut and Liver*, 9 (3), 332-339. doi: 10.5009/gnl14397
28. Kupko, N. (2015). Kholoennaya diareya: podkhody k lecheniyu [Bile acids diarrhea: treatment approaches]. *Ratsionalnaya farmakoterapiya – Rational Pharmacotherapy*, 2 (35) 32-37 [in Russian].
29. Hvas, C.L., Ott, P., Paine, P., Lal, S., Jorgensen, S.P., & Dahlerup, J.F. (2018). Obeticholic acid for severe bile acid diarrhea with intestinal failure: A case report and review of the literature. *World Journal of Gastroenterology*, 24 (21), 2320-2326. doi: 10.3748/wjg.v24.i21.2320.

MODERN VIEWS ON BILE ACID DIARRHEA

R.Yu. Hrytsko, O.M. Bochar, V.T. Bochar
Danylo Halytsky Lviv National Medical University

SUMMARY. *The purpose of the work is to summarize data on etiology, mechanism of development, clinical manifestations, laboratory diagnostics and principles of treatment of bile acid diarrhea (BAD). BAD – chronic diarrhea, caused by excessive bile acid (BA) in the colon.*

Most often BAD arises due to a violation of absorption of BA in the small intestine, with rapid transit of BA due to increased motor and evacuation function of the small intestine.

The article presents the main mechanisms of the exchange of BA in the normal and at different pathological conditions. Violation of absorption of BA in the small intestine may be primary (congenital) – most often with celiac disease and secondary. Secondary disturbed absorption of BA develops in patients after resection of the ileum or with acute inflammatory diseases (Crohn's disease).

Development of BAD can be due to the pathology of the biliary system. Excessive absorption of bile in the intestine is possible after cholecystectomy or with biliary

dyskinesia, with Oddi sphincter dysfunction syndrome. The main symptom of BAD is frequent feces of a liquid consistency of bright yellow or green color. Another characteristic symptom of BAD is pain in the right abdomen.

In the basis of the diagnostic algorithm of BAD, in addition to collecting the history and detail of patient complaints, there is a study of feces and performance a number of specific tests: 75SeHCAT-test, determination of the level of serum metabolite C4 (7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one) and the concentration of fibroblast growth factor FGF-19.

BAD treatment includes diet correction and symptomatic therapy. Assign enterosorbents, with pain syndrome – antispasmodic. To eliminate the asynchronous intake of bile into the small intestine during meals prescribe choleric drugs, for the treatment of excessive bacterial growth syndrome in the upper small intestine prescribed intestinal antibiotics, intestinal antiseptics, probiotics and prebiotics. In the period of severe diarrhea, prescribe drugs that suppress peristalsis, in particular loperamide. With significant loss of liver function with feces, the use of sequestrants of bile (cholestyramine) is recommended.

Key words: *bile acid diarrhea; exchange of bile acid; 75SeHCAT-test; treatment of diarrhea.*

Відомості про авторів:

Грицко Р.Ю. – к. мед. н., доктор наук державного управління, доцент кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; E-mail: grj3@3g.ua

Бочар О.М. – к. мед. н., асистент кафедри терапії № 1 та медичної діагностики ФГДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; E-mail: olesjabarduw@ukr.net

Бочар В.Т. – к. мед. н., доцент кафедри хірургії та ендоскопії ФГДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; E-mail: bovotar@ukr.net

Information about authors:

Hrytsko R. Yu. – PhD, DS (Public Administration), associate professor of the Department of Infectious Diseases, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; E-mail: grj3@3g.ua

Bochar O.M. – PhD, assistant of the Department of Therapy No. 1 and Medical Diagnostics, Post-graduate Education Faculty of Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; E-mail: olesjabarduw@ukr.net

Bochar V.T. – PhD, associate professor of the Department of Surgery and Endoscopy, Post-graduate Education Faculty of Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; E-mail: bovotar@ukr.net

Конфлікту інтересів немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 18.06.2019 р.