



Роль микробиоты кишечника в генезе формирования желчных камней в детском возрасте

Харитонов Л.А., Кучеря Т.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия)

Для цитирования: Харитонов Л.А., Кучеря Т.В. Роль микробиоты кишечника в генезе формирования желчных камней в детском возрасте. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;221(1): 53–61. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-53-61

✉ Для переписки:

Харитонов

Любовь Алексеевна

luba2k@mail.ru

Харитонов Любовь Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования (ФДПО)

Кучеря Татьяна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования

Резюме

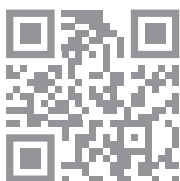
Желчнокаменная болезнь была и остается частой социально значимой проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Существенные изменения претерпел и патоморфоз заболевания, которое значительно помолодело, встречаясь не только в молодом, но и в детском возрасте. Ежегодно по поводу желчнокаменной болезни выполняется более 175 000 холецистэктомий. Холециститом в нашей стране страдают 10–20% взрослого населения. При этом холецистэктомия вышла на второе место после аппендэктомии. Официальной статистики по распространенности ЖКБ в общей популяции детей России нет. В Краснодарском крае частота холецистита в детском возрасте по данным обращаемости составляет 1.8–3.3%. За последнее десятилетие был проведен ряд исследований, подтверждающих роль микробиоты в различных отделах желудочно-кишечного тракта как нового звена этиопатогенеза ЖКБ. Кишечные бактерии (*Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Escherichia coli*), участвующие в окислении и эпимеризации желчных кислот, могут нарушать энтерогепатическую циркуляцию и приводить к образованию камней в желчном пузыре. В то же время холецистэктомия приводит к дальнейшей трансформации состава микробиоты в различных отделах желудочно-кишечного тракта, повышая риск развития рака желудка и колоректального рака. Необходимы дальнейшие исследования для определения возможности использования оценки состава микробиоты желудочно-кишечного в качестве маркера ранней диагностики различных гастроэнтерологических заболеваний холецистита в частности.

Цель исследования: Определить роль микробиоты кишечника в развитии метаболических нарушений у детей с желчнокаменной болезнью для возможности прогнозирования осложненного течения болезни.

Материал и методы. Работа проводилась на базе детской городской поликлиники №122 ДЗМ (главный врач — Брагин А.И.). Под наблюдением находилось 194 ребенка с ЖКБ. Группу контроля составили 78 практически здоровых детей Группы здоровья. Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. *Критерии включения в исследование:* дети, с установленным диагнозом желчнокаменной болезни, бессимптомным течением в возрасте от 3 до 15 лет. *Критерии исключения из исследования:* отказ законного представителя ребенка от исследования, наличие диагностированных острых заболеваний у ребенка в течение последнего месяца, хронических соматических болезней, прием антибиотиков и пробиотиков в последние 6 месяцев, катamnестическое наблюдение менее 12 месяцев. Проводились общеклинические исследования: анкетирование, оценка состояния здоровья, антропометрия, биохимическое исследование сыворотки крови, включая липидограмму, ультразвуковое исследование брюшной полости и желчного пузыря. *Для оценки микробиома кишечника использовали:* стандартный бактериологический анализ кала (метод посева кала на жидкие агаризованные питательные среды); комплексное копрологическое исследование с определением панкреатической эластазы (метод ELISA) и углеводов кала (метод Бенедикта); биохимическое исследование кала с определением короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) (метод газо-жидкостной хроматографии); за меру дисбиоза кишечника был принят индекс Шеннона. *Статистический анализ выполнялся* с помощью пакета программ Statistica8.0 и MS OfficeExcel 2010/

Результаты исследования и заключение. Опосредованная микробиотой кишечника биотрансформация пула желчных кислот регулирует метаболизм желчи, глюкозы и липидов. У детей с ЖКБ в целом ниже количество бактерий, представляющих индигенную микробиоту интенсивность колонизации ими слизистой кишечника значимо меньше, видовое

EDN: ZCVKJI



разнообразие условно-патогенных и патогенных бактерий достоверно выше по сравнению с таковыми у практически здоровых детей. Отмечается неустойчивая и некачественная система взаимосвязи с макроорганизмом, разрозненные пути метаболизма. МК не способен качественно поддерживать гомеостаз внутри собственного консорциума. Все это создает условия для нарушения метаболизма желчных кислот и формирования литогенной желчи. Наличие кишечного дисбиоза у детей с ЖКБ может являться причиной не только формирования желчных камней но и негативно влиять на дальнейший рост и развитие детей, включая формирование метаболических осложнений и воспалительных процессов.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, микробиота, обменные нарушения, дети

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-221-1-53-61>

The role of the gut microbiota in the genesis of gallstone formation in childhood

L.A. Kharitonova, T.V. Kucherya

Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov, (1, st. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia)

For citation: Kharitonova L.A., Kucherya T.V. The role of the gut microbiota in the genesis of gallstone formation in childhood. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;221(1): 53–61. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-53-61

✉ **Corresponding author:**

Lyubov A.

Kharitonova

luba2k@mail.ru

Lyubov A. Kharitonova, Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children, doctor of medical sciences, professor; Scopus Author ID: 7004072783

Tatyana V. Kucherya, Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Continuing Professional Education, cand. of medical sciences, assistant professor; ORCID: 0000-0003-0208-5290

Summary

Cholelithiasis has been and remains a frequent socially significant public health problem worldwide. The pathomorphosis of the disease has also undergone significant changes, which has significantly rejuvenated, occurring not only at a young age, but also in childhood. More than 175,000 cholecystectomies are performed annually for cholelithiasis. Cholelithiasis affects 10–20% of the adult population in our country. At the same time, cholecystectomy came in second place after appendectomy. There are no official statistics on the prevalence of GCD in the general population of children in Russia. In the Krasnodar Territory, the incidence of cholelithiasis in childhood, according to the data of circulation, is 1.8–3.3%. Over the past decade, a number of studies have been conducted confirming the role of the microbiota in various parts of the gastrointestinal tract as a new link in the etiopathogenesis of GI. Intestinal bacteria (*Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Escherichia coli*), involved in the oxidation and epimerization of bile acids, can disrupt enterohepatic circulation and lead to the formation of gallstones. At the same time, cholecystectomy leads to further transformation of the microbiota composition in various parts of the gastrointestinal tract, increasing the risk of developing stomach cancer and colorectal cancer. Further research is needed to determine the possibility of using the assessment of the composition of the gastrointestinal microbiota as a marker for the early diagnosis of various gastroenterological diseases of cholelithiasis in particular.

The purpose of the study: To determine the role of the intestinal microbiota in the development of metabolic disorders in children with cholelithiasis in order to predict the complicated course of the disease.

Material and methods. The work was carried out on the basis of the children's city polyclinic No. 122 Moscow's Health Department (chief physician — A.I. Bragin), 194 children with housing and communal services were under supervision. The control group consisted of 78 practically healthy children of the I Health group. The study groups were comparable in gender and age. Criteria for inclusion in the study: children with an established diagnosis of cholelithiasis, asymptomatic course at the age of 3 to 15 years. Exclusion criteria from the study: refusal of the child's legal representative from the study, the presence of diagnosed acute diseases in the child during the last month, chronic somatic diseases, taking antibiotics and probiotics in the last 6 months, catamnestic observation for less than 12 months. General clinical studies were conducted: questionnaires, health assessment, anthropometry, biochemical examination of blood serum, including lipidogram, ultrasound examination of the abdominal cavity and gallbladder. To assess the intestinal microbiome, the following methods were used: standard bacteriological analysis of feces (method of sowing feces on liquid agarized nutrient media); complex coprological examination with the determination of pancreatic elastase (ELISA method) and fecal carbohydrates (Benedict method); biochemical examination of feces with the determination of short-chain fatty acids (SCFCS) (gas-liquid chromatography method); The Shannon index

was adopted as a measure of intestinal dysbiosis. Statistical analysis was performed using the software package Statistica 8.0 and MS Office Excel 2010/

The results of the study and the conclusion. The biotransformation of the bile acid pool mediated by the gut microbiota regulates the metabolism of bile, glucose and lipids. In children with GI, the number of bacteria representing the indigenous microbiota is generally lower, the intensity of colonization of the intestinal mucosa by them is significantly less, the species diversity of opportunistic and pathogenic bacteria is significantly higher compared with those in practically healthy children. There is an unstable and poor-quality system of interrelation with the macroorganism, disparate metabolic pathways. MK is not able to qualitatively maintain homeostasis within its own consortium. All this creates conditions for disruption of bile acid metabolism and the formation of lithogenic bile. The presence of intestinal dysbiosis in children with GI can cause not only the formation of gallstones, but also negatively affect the further growth and development of children, including the formation of metabolic complications and inflammatory processes.

Keywords: cholelithiasis, microbiota, metabolic disorders, children

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ или холелитиаз) у детей — наследственно детерминированная болезнь печени и желчных путей, в основе которой лежит нарушение процессов желчеобразования и желчевыделения, сопровождающаяся нарушением синтеза и утилизации углеводов, белков и липидов с последующей трансформацией обменных нарушений в метаболический синдром.

Желчнокаменная болезнь известна с глубокой древности. Еще Гален обнаруживал желчные камни при вскрытии трупов. Упоминания о ЖКБ встречаются в трудах врачей эпохи возрождения. Существенные изменения претерпел и патоморфоз заболевания, которое значительно помолодело, встречаясь не только в молодом, но и в детском возрасте.

Желчнокаменная болезнь была и остается социально значимой проблемой общественного здравоохранения во всем мире [1]. Примерно 10–20% взрослого населения США имеют камни в желчном пузыре, и распространенность ЖКБ постоянно растет. Медицинские расходы на профилактику и лечение желчнокаменной болезни в США составляют 62 миллиарда долларов в год [2]. Стоимость хирургической помощи пациентам с холелитиазом в США оценивается в 6,5 млрд долларов США [3]. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) обнаружила, что около 20% европейцев имеют камни в желчном пузыре [3]. В Германии она занимает лидирующие позиции среди причин госпитализации пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями [3]. Ежегодно по поводу желчнокаменной болезни выполняется более 175 000 холецистэктомий [2, 3]. Холелитиазом в нашей стране страдают 10–20% взрослого населения. При этом холецистэктомия вышла на второе место

после аппендэктомии. Официальной статистики по распространенности ЖКБ в общей популяции детей России нет. В Краснодарском крае частота холелитиаза в детском возрасте по данным обращаемости составляет 1.8–3.3‰ [1]. В последние годы увеличилась частота выявления камней в желчном пузыре у новорожденных и детей раннего возраста.

За последнее десятилетие был проведен ряд исследований, подтверждающих роль микробиоты в различных отделах желудочно-кишечного тракта как нового звена этиопатогенеза ЖКБ. Существует мнение, что наличие инфекции *H. pylori* способствует образованию камней в желчном пузыре и влияет на возникновение осложнений ЖКБ, в том числе острого и хронического холецистита, холангита, панкреатита [4–7]. Кишечные бактерии (*Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Escherichia coli*), участвующие в окислении и эпимеризации желчных кислот, могут нарушать их энтерогепатическую циркуляцию и приводить к образованию камней в желчном пузыре. В то же время холецистэктомия приводит к дальнейшей трансформации состава микробиоты в различных отделах желудочно-кишечного тракта, повышая риск развития рака желудка и колоректального рака [8]. Необходимы дальнейшие исследования для определения возможности использования оценки состава микробиоты желудочно-кишечного в качестве маркера ранней диагностики различных гастроэнтерологических заболеваний холелитиаза в частности.

Цель исследования: определить роль микробиоты кишечника в развитии метаболических нарушений у детей с желчнокаменной болезнью для прогнозирования осложненного течения холелитиаза.

Материал и методы

Работа проводилась на базе детской городской поликлиники № 122 ДЗМ (главный врач — Брагин А.И.). Под наблюдением находилось 194 ребенка с ЖКБ.

Группу контроля составили 78 практически здоровых детей I группы здоровья. Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

Таблица 1.
Распределение
исследуемых групп
детей по полу
и возрасту, n (%)
Table 1.
Distribution of the
studied groups of
children by gender
and age, n (%)

Возраст, гг.	Дети с ЖКБ, n=194		Дети КГ, n=78	
	Мальчики, n	Девочки, n	Мальчики, n=39	Девочки, n=39
3–7 лет	21 (10,8)	29 (14,9)	12 (15,4)	11 (14,5)
8–11 лет	35 (18,1)	36 (18,7)	14 (17,9)	15 (19,2)
12–15 лет	20 (10,3)	53 (27,2)	7 (9,0)	19 (24,4)
Итого	76 (39,2)	118 (60,8)	33 (42,3)	45 (58,1)
	194 (100)		78 (100)	

Таблица 2.
Видовой состав
микробиоценоза
кишечника
по частоте
встречаемости
и интенсивности
бактериальной
колонизации кала
новорожденных,
исследуемых
групп; n=60 (КОЕ/г)
Table 2.
Species
composition
of intestinal
microbiocenosis
by frequency
of occurrence
and intensity
of bacterial
colonization of
feces of newborns,
study groups;
n=60 (CFU/g)

Класс/вид микроорганизма	Частота встречаемости выше 10 ³ КОЕ/г			Интенсивность бактериальной колонизации, средний Lg КОЕ/г		
	ЖКБ	КГ	Статистическая значимость, p<0,05	ЖКБ	КГ	Статистическая значимость, p<0,05
Firmicutes	73,68	90,91	0,179	4,2 [2,2–4,9]	5,9 [4–6,3]	0,02
<i>Clostridium difficile</i>	9,09	-	0,003	2,75 [1,5–4]	1,65 [1–2,45]	0,53
<i>Enterococcus</i> spp.	36,84	72,73	0,001	4,45 [2,9–4,9]	5,5 [4,1–6]	0,13
<i>Staphylococcus</i> spp.	47,37	72,73	0,021	3,3 [3,05–3,9]	4 [2,4–4,6]	0,52
<i>Erysipelotrichaceae</i>	9,09	-	0,003	6 [6–6]	-	p<0,01
<i>Lactobacillaceae</i>	-	18,18	p<0,01	1,4 [1,1–2,4]	2,55 [2,2–3]	0,01
<i>Lactococcus lactis</i>	-	-	-	1,6 [1,6–1,6]	2,6 [2,6–2,6]	p<0,01
<i>Streptococcus</i> spp.	42,11	72,73	0,004	3,7 [1,95–4,8]	4,45 [3,2–5,5]	0,34
<i>B. dentium</i>	-	9,09	0,04	-	4,9 [4,9–4,9]	p<0,01
<i>B. adolescentis</i>	-	18,18	p<0,01	-	6,2 [2,1–6,8]	p<0,01
<i>B. bifidum</i>	5,26	-	0,022	-	7 [7–7]	p<0,01
<i>B. longum</i>	-	18,18	p<0,01	-	4,9 [3,4–6,4]	p<0,01
<i>B. animalis lactis</i>	-	-	-	2,2 [2,2–2,2]	-	p<0,01
Bacteroidetes	21,05	45,45	0,003	4,95 [4,3–5,45]	5,2 [3,1–6,1]	0,76
<i>Bacteroides</i> spp.	21,05	45,45	0,003	0 [0–0]	2,3 [0–5,8]	0,02
<i>Butyricimonas</i>	-	-	-	-	2,9 [2,9–2,9]	p<0,01
<i>Prevotellasp.</i>	-	-	-	-	2,5 [2,5–2,5]	p<0,01
<i>Alistipes</i> spp.	-	9,09	0,003	-	3,3 [3,3–3,3]	p<0,01
Proteobacteria	47,55	24,37	0,003	5,7 [2,1–6,7]	2,5 [1,9–5,5]	0,37
<i>E. coli</i>	45,45	42,11	0,720	5,1 [1,3–5,7]	4 [1,7–4,9]	0,48
<i>Pseudomonas</i> spp.	-	-	-	1,95 [1,9–2,2]	1,9 [1,9–2,1]	0,74
<i>Bdellovibrio</i>	-	-	-	-	0,7 [0,7–0,7]	p<0,01
<i>Suterellawadsworthensis</i>	-	-	-	2,8 [2,8–2,8]	-	p<0,01
<i>Dialister Alisonella</i> <i>Megasphaera</i> <i>Vellonella</i>	5,26	18,18	0,008	0 [0–0]	0 [0–1,8]	0,22

Примечание: Полужирным шрифтом выделены значения статистической значимости p<0,05, рассчитанной по U-критерию Манна-Уитни и χ^2 -критерию

Критерии включения в исследование: дети, с установленным диагнозом желчнокаменной болезни, бессимптомным течением в возрасте от 3 до 15 лет.
Критерии исключения из исследования: отказ законного представителя ребенка от исследования,

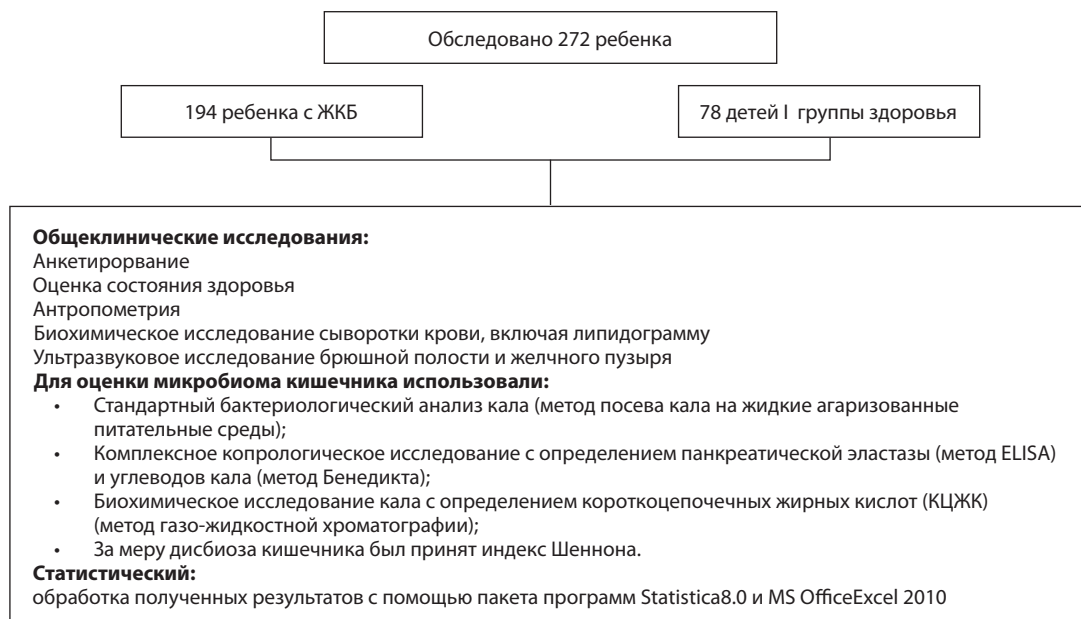
наличие диагностированных острых заболеваний у ребенка в течение последнего месяца, хронических соматических болезней, прием антибиотиков и пробиотиков в последние 6 месяцев, катamnестическое наблюдение менее 12 месяцев.

Результаты и обсуждения

При изучении видового состава микрофлоры кишечника наблюдаемых детей были выявлены значимые различия между микробиомом кишечника у детей с ЖКБ и КГ (табл. 2)
Данные, представленные в табл. 2, демонстрируют, что в группе детей с ЖКБ и КГ чаще других встречаются микроорганизмы класса *Firmicutes* (73,7% и 90,9% соответственно). Но, относящиеся к данному типу бактерий *Clostridium difficile* и *Erysipelotrichaceae* встречались чаще у детей с ЖКБ. *Clostridium difficile* могут вызывать воспаление

слизистой кишечника при ослаблении местного иммунитета, а *Erysipelotrichaceae* изучен недостаточно, но известна его роль в метаболизме липидов [9].
Также у детей с ЖКБ встречается только один вид бифидобактерий — *Bifidobacterium bifidum*. При этом известно, что бифидобактерии снижают уровень холестерина в желчи путем ассимиляции или осаждения. Так, при культивировании *Bifidobacterium breve* и *Lactobacillus amilovor* в питательной среде с желчной или таурохолевой кислотой было установлено, что метаболиты

Рисунок.
Дизайн
исследования.
Figure.
Design of the study.



лактобактерий способствуют снижению уровня холестерина, активизируя его осаждение, а бифидобактерии активизируют как ассимиляцию, так и осаждение холестерина [10]. Выявленное нами отсутствие этих штаммов микроорганизмов в микрофлоре детей с ЖКБ может способствовать нарушению как ассимиляции, так и осаждению холестерина в кишечнике. Так метаанализ показал, что пробиотики (*L. acidophilus*, *B. lactis*, и группа *L. plantarum*) могут значительно снижать общий сывороточный холестерин [10].

Согласно литературным источникам, у большинства штаммов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, а также у *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Enterococcus* [11] выявлена способность к ферментативному гидролизу желчных солей [12]. К основным стадиям биотрансформации желчных солей при их энтерогепатической циркуляции относятся деконъюгация конъюгированных желчных кислот гидролазой желчных солей факультативными и анаэробными бактериями в тонкой кишке с образованием деоксихолевой и урсодеоксихолевой и литохолевой кислот. Изменяя состав желчных кислот, кишечные бактерии могут изменять клеточный метаболизм и физиологию хозяина, а также метаболизм клеток, подвергшихся воздействию желчных кислот [13]. В отличие от группы контроля у детей с ЖКБ в меньшем количестве выделялись другие представители нормальной микрофлоры: *Actinomyces*, *Parabacteroides*, *Veillonella*, *Bacteroides*, играющие важную роль метаболизме белка. Преобладают бактерии типов *Proteobacteria* включающие большое количество патогенных бактерий. Протеобактерии имеют высокий потенциал для чрезмерного роста и кишечного доминирования, что может приводить к воспалительным заболеваниям кишечника и нарушению усвоения и обмена веществ. Интенсивность бактериальной колонизации отдельных видов бактерий в группе ЖКБ достигает 10^3 – 10^4 Лг КОЕ/г, тогда как в группе сравнения 10^5 – 10^6 Лг КОЕ/г.

При изучении концентрации короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и их расчетных

индексов в исследуемых группах было выявлено, что между показателями функциональной активности микробиоты кишечника группы контроля и ЖКБ есть достоверная статистическая значимость по показателям концентраций уксусной, масляной, изовалериановой и изокапроновой кислот (табл. 3).

Следует отметить, что выявленное нами снижение концентрации уксусной кислоты — в 2 раза свидетельствует в пользу снижения содержания *аэробов* являющихся субстратом для образования ацетил-КоА обеспечивающих энергетические потребности печеночных клеток. Изокапроновая кислота является продуктом переработки белков микробиотой кишечника и свидетельствует о повышении протеолитической активности в просвете толстой кишки. Снижение масляной кислоты в 2 раза, изовалериановой — в 3 раза указывают на уменьшение активности строгих *анаэробов*, которые участвуют в энтерогепатической циркуляции желчных кислот. При этом 2,2 ммоль/г масляной кислоты в кале является критической концентрацией для микробного сообщества, ниже которой вероятность метаболических связей индигенной микрофлоры резко снижается [14]. Выявленный нами дисбаланс метаболизма кишечника может влиять на процессы конъюгации желчных кислот с последующим нарушением синтеза и транспорта холестерина, фосфолипидов, билирубина и желчных кислот исходом которых является формирование желчных камней.

Выполненные нами статистические расчеты по корреляции между основными показателями метаболической активности микробиома кишечника и типами выявленных бактерий подтвердили выявленные нарушения (табл. 4).

Согласно представленным данным (табл. 4) у детей с ЖКБ выявлена прямая корреляционная связь концентрации масляной кислоты с общим уровнем ЛЖК и структурным индексом. Обнаружена прямая корреляционная связь интенсивности бактериальной колонизации *Proteobacteria* с *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. В связи с чем, можно предположить, что происходит повышение функциональной активности условно — патогенных и патогенных

Таблица 3.
Функциональная активность микрофлоры кишечника у исследуемых групп детей, n=272; (ммоль/г)
Table 3.
Functional activity of the intestinal microflora in the studied groups of children, n=272; (mmol/g)

Обозначение	Показатели	Исследуемые группы		Статистическая значимость, р<0,05
		ЖКБ	КГ	
		1	2	1–2
Концентрации ЛЖК в кале, ммоль/г				
C2	Уксусная	28,5 (16,02–44,09)	63,21 (17,42–59,59)	0,0558
C3	Пропионовая	1,88 (1,28–4,69)	4,91 (1,64–8,81)	0,305
iC4	Изомасляная	0,67 (0,36–0,84)	0,45 (0,19–0,79)	0,143
C4	Масляная	0,63 (0,74–2,44)	1,41 (0,59–6,09)	0,0596
iC5	Изовалериановая	0,2 (0,11–0,39)	0,6 (0,21–0,83)	0,013
C5	Валериановая	0,08 (0,07–0,41)	0,11 (0,08–0,26)	0,733
iC6	Изокапроновая	0,04 (0,02–0,07)	0,11 (0,07–0,48)	p<0,01
C6	Капроновая	0,06 (0,03–0,09)	0,18 (0,05–0,35)	0,045
ОУ	Суммарная концентрация ЛЖК	40,61 (21,46–63)	42,77 (19,56–54,77)	0,922
Индексы, ед.				
СИ	Структурный индекс	0,23 (0,16–0,25)	0,31 (0,11–0,77)	0,262
ИИ	Индекс изокилот	0,69 (0,41–1,18)	0,68 (0,17–1,2)	0,526
Соотношение уксусной:пропионовой:масляной кислот,%				
C2	Уксусная	87,19 (83,54–89,13)	78,65 (59,08–92,12)	0,0407
C3	Пропионовая	7,09 (5,39–9,79)	9,14 (6,07–15,4)	0,435
C4	Масляная	0,54 (2,5–7,02)	2,66 (1,74–16,78)	0,0261

Таблица 4.
Корреляция показателей метаболической активности микробиома кишечника и интенсивности бактериальной колонизации исследуемых групп детей, n=272
Table 4.
Correlation of indicators of metabolic activity of the intestinal microbiome and the intensity of bacterial colonization of the studied groups of children, n=272

Показатели метаболической активности и микробиома кишечника	Общий уровень КЖК	Структурный индекс	Масляная кислота	<i>Firmicutes</i>	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Proteobacteria</i>
ЖКБ							
Общий уровень (ОУ) КЦЖК	1,00	0,06	0,64	0,14	0,46	-0,15	-0,11
Структурный индекс (СИ)	0,06	1,00	0,68	-0,30	-0,43	0,36	0,09
Масляная кислота (C4)	0,64	0,68	1,00	-0,09	0,02	0,12	-0,12
<i>Firmicutes</i>	0,14	-0,30	-0,09	1,00	0,25	0,30	0,78
<i>Actinobacteria</i>	0,46	-0,43	0,02	0,25	1,00	-0,18	-0,01
<i>Bacteroidetes</i>	-0,15	0,36	0,11	0,30	-0,17	1,00	0,62
<i>Proteobacteria</i>	-0,11	0,09	-0,12	0,63	-0,01	0,62	1,00
Контрольная группа							
Общий уровень (ОУ) КЦЖК	1,00	-0,36	0,32	0,20	-0,15	-0,39	-0,66
Структурный индекс (СИ)	-0,36	1,00	0,53	-0,48	0,04	0,12	-0,14
Масляная кислота (C4)	0,32	0,55	1,00	-0,21	0,09	-0,48	-0,68
<i>Firmicutes</i>	0,20	-0,47	-0,21	1,00	0,16	0,16	0,34
<i>Actinobacteria</i>	-0,15	0,05	0,09	0,17	1,00	0,27	0,41
<i>Bacteroidetes</i>	-0,39	0,11	-0,43	0,17	0,27	1,00	0,47
<i>Proteobacteria</i>	-0,68	-0,14	-0,75	0,34	0,41	0,47	1,00
Примечание. Полужирным шрифтом выделены значения статистической значимости р<0,05 коэффициента корреляции							

микроорганизмов. В свою очередь, у детей группы контроля, напротив, выявлена обратная корреляционная связь *Proteobacteria* с концентрацией масляной кислоты.

Таким образом, у детей с ЖКБ нарушения микробиоты кишечника за счет повышения метаболической активности условно патогенной и патогенной микрофлоры кишечника может способствовать нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот и формированию литогенной желчи.

Сравнение коэффициентов корреляции между индексом Шеннона и функциональной активностью микробиоценоза кишечника в исследуемых группах детей подтвердило выявленные предположения (табл. 5).

В табл. 5 показано, что у детей с ЖКБ между индексом Шеннона и концентрацией уксусной, изовалериановой, изокапроновой и масляной кислот в кале имеется прямая корреляционная связь. В КГ корреляция между индексом Шеннона и концентрацией последних — обратная. Что подтверждает вышеизложенные факты о том, что с одной стороны, у детей с ЖКБ концентрация КЦЖК обусловлена биоразнообразием условнопатогенной и патогенной микрофлоры, что способствует нарушению биотрансформации желчных кислот и их энтерогепатической

Таблица 5.

Коэффициенты корреляции индекса Шеннона и параметров функциональной активности микробиоценоза кишечника у исследуемых групп детей, 272 (ммоль/г)
Table 5.
Correlation coefficients of the Shannon index and parameters of functional activity of intestinal microbiocenosis in the studied groups of children, 272 (mmol/g)

Параметры функциональной активности микробиоценоза кишечника	ЖКБ	Контрольная группа
Суммарная концентрация КЖК, ммоль/г	0,46	-0,3
Структурный индекс, ед.	0,29	-0,28
Индекс изокилот, ед.	-0,26	0,26
Уксусная, ммоль/г	0,23	-0,26
Пропионовая, ммоль/г	0,36	-0,13
Масляная, ммоль/г	0,47	-0,68
Валериановая, ммоль/г	0,29	-0,66
Капроновая, ммоль/г	0,15	-0,43
Изомасляная, ммоль/г	0,29	-0,47
Изовалериановая, ммоль/г	0,4	-0,6
Изокапроновая, ммоль/г	0,09	-0,52

Примечание. Полужирным шрифтом выделены значения статистической значимости $p < 0,05$ коэффициента корреляции

циркуляции, с другой, полученные данные свидетельствуют о значимой роли метаболической активности микробиоты кишечника в патогенезе ЖКБ.

При сопоставлении полученных данных функциональной активности микробиома кишечника с показателями углеводного обмена было выявлено, что у детей с ЖКБ выражены связи КЦЖК, образующихся в результате активности протеолитической микробиоты кишечника, с глюкозой крови и фруктозаминном. Прямая корреляция концентрации глюкозы в плазме крови с концентрацией изомасляной и изовалериановой кислот и обратная с концентрацией уксусной, пропионовой, масляной и валериановой кислотами, а также с общим уровнем летучих жирных кислот в кале, что демонстрирует менее надежную систему поддержания гомеостаза углеводного обмена при помощи МК у детей с холелитиазом, в отличие от КГ, где отмечается прямая корреляция КЦЖК индигенной микробиоты с уровнем глюкозы в сыворотке крови с пропионовой и масляной кислотами, гликированным гемоглобином и С-пептидом и обратная корреляция с уксусной кислотой (рис. 2).

Полученные данные могут свидетельствовать об активном участии как индигенной, так и патогенной флоры в регуляции углеводного обмена у детей с ЖКБ, в отличие от детей КГ, где поддержание баланса метаболизма углеводов обеспечивает индигенная микрофлора.

Не менее интересные данные были получены при изучении влияния микробиоты кишечника у детей с ЖКБ на жировой обмен (табл. 6).

Известно, что у большинства детей с ЖКБ имеет место гиперхолестеринемия за счет повышения ЛПНП и снижения ЛПВП [15, 16, 17]. При этом, гиперхолестеринемия выявленная у детей с ЖКБ в периоде новорожденности у большинства больных сохраняется практически пожизненно [16]. Есть основания предположить, что эти нарушения также обусловлены нарушением микробиома кишечника у данной когорты детей. Изучение влияния ФАМК на липидный обмен подтвердило высказанные предположения (рис. 3).

У детей с ЖКБ повышение протеолитической активности МК связано с повышением коэффициента атерогенности, в отличие от КГ, где выявлена обратная связь между активизацией протеолитической микрофлоры и уровнем липидов. Учитывая наличие дислипидемии у детей с ЖКБ и несостоятельность компенсировать гиперхолестеринемии, данные особенности регуляции липидного обмена могут привести к осложненному течению желчнокаменной болезни с формированием клинических признаков метаболического синдрома [18, 19].

Таким образом опосредованная микробиотой кишечника биотрансформация пула желчных кислот регулирует метаболизм желчи, глюкозы и липидов, что совпадает с данными литературы [15]. В связи с вышеизложенным можно представить приблизительную схему влияния микробиоты кишечника на этапы формирования желчных камней в детском возрасте (рис. 4).

Рисунок 2.

Влияние функциональной активности микрофлоры кишечника на углеводный обмен у детей с ЖКБ (А) и КГ (Б).
Figure 2.
The effect of the functional activity of the intestinal microflora on carbohydrate metabolism in children with GI (A) and KG (B).

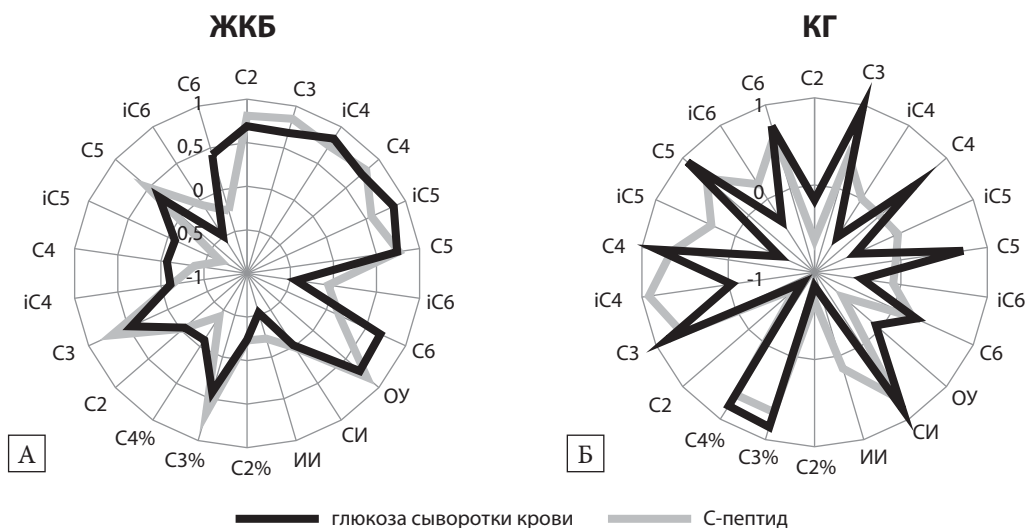


Таблица 6.
Показатели
липидного обмена
в исследовательских
группах детей,
n=272, ммоль/л
Table 6.
Indicators of lipid
metabolism
in research groups
of children,
n=272, mmol/l

Показатели	ЖКБ n=194	КГ n=78	Референтные значения	Статистическая значимость, p<0,05 с референтными значениями	
				ЖКБ	КГ
ОХС, ммоль/л	5,5±0,8	3,3±0,7	2,0–4,34	0,002	0,067
ТГ, ммоль/л	2,2±0,4	1,1±0,6	0,3–2,83	0,069	0,977
ЛПВП, ммоль/л	0,4±0,3	1,3±0,3	0,9–2,55	0,001	0,365
ЛПНП, ммоль/л	3,9±0,7	2,6±0,7	1,0–4,0	0,002	0,456
ЛПОНП, ммоль/л	0,9±0,2	0,5±0,3	0,0–1,3	0,052	0,364
КА	3,9±0,9	2,8±1,2	0,0–4,0	0,023	0,659

Рисунок 3.
Влияние
функциональной
активности
микробиоты
кишечника
на жировой обмен
у детей с ЖКБ (А)
и КГ (Б).
Figure 3.
The effect of the
functional activity
of the intestinal
microflora on fat
metabolism in
children with GI (A)
and KG (B).

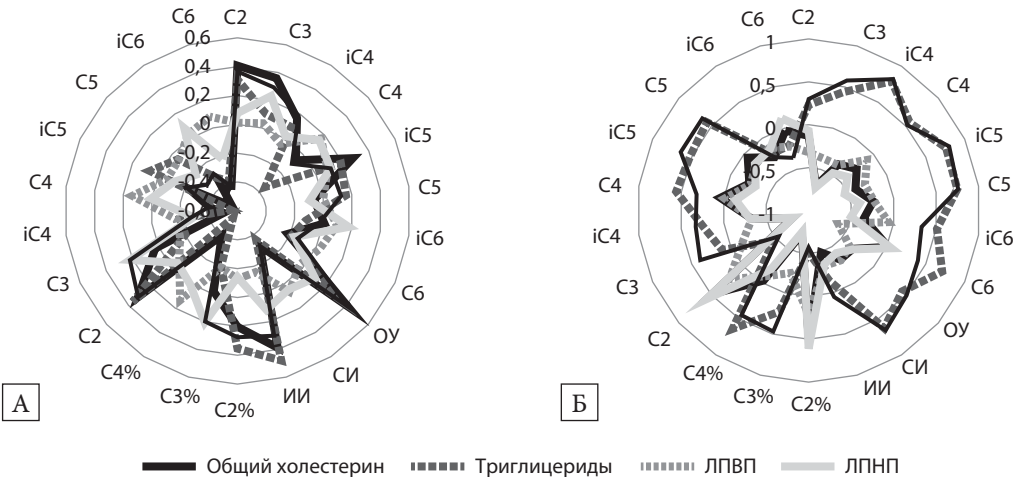
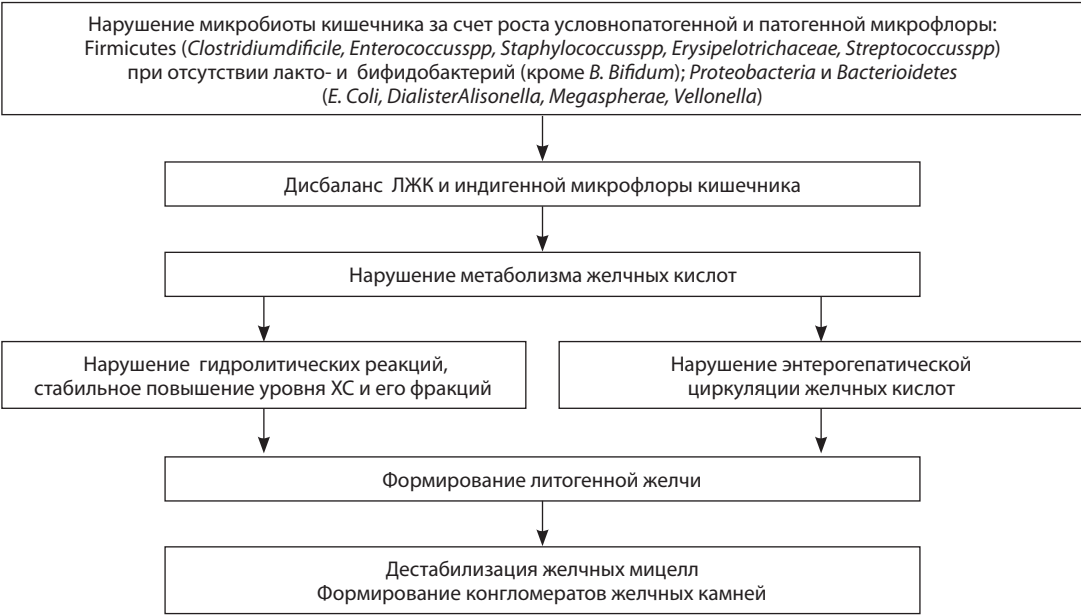


Рисунок 4.
Влияние
микробиоты
кишечника
на этапы
формирования
желчных камней.
Figure 4.
The effect of
intestinal microflora
on the stages of
gallstone formation.



Закключение

У детей с ЖКБ в целом количество бактерий, представляющих индигенную микробиоту достоверно ниже, представители полезных микроорганизмов встречаются реже, интенсивность колонизации ими слизистой кишечника значимо меньше, видовое разнообразие условно-патогенных и патогенных бактерий достоверно выше по сравнению с таковыми у практически здоровых детей. Отмечается неустойчивая и некачественная система взаимосвязи с макроорганизмом, разрозненные пути метаболизма. МК не способен качественно поддерживать гомеостаз внутри собственного консорциума. Все это создает условия для нарушения метаболизма желчных кислот и формирования литогенной желчи.

Firmicutes, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* доминирующие в микробиоме желчи у детей с ЖКБ, практически на всех этапах участвуют в биотрансформации и enteroгепатической циркуляции желчных кислот с последующим формированием

литогенной желчи, а также регуляции углеводно и липидного обменов.

Наличие кишечного дисбиоза у детей с ЖКБ может являться причиной не только формирования

желчных камней но и негативно влиять на дальнейший рост и развитие детей, включая формирование метаболических осложнений и воспалительных процессов.

Литература | References

1. Kharitonova L.A., Grigoriev K.I. Diseases of the biliary tract in children. GEOTAR-Media Publishing Group LLC, Moscow, 2022. 351 P. (in Russ.)
Харитонов Л.А., Григорьев К.И. Болезни билиарного тракта у детей, ООО издательская группа «ГЕОТАР-Медиа», Москва, — 2022 г. — С. 351.
2. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2009 Feb;136(2):376-86. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.015.
3. Pak M, Lindseth G. Risk Factors for Cholelithiasis. *Gastroenterol Nurs*. 2016 Jul-Aug;39(4):297-309. doi: 10.1097/SGA.0000000000000235.
4. Monstein HJ, Jonsson Y, Zdolsek J, Svanvik J. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in human cholesterol gallstones. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Jan;37(1):112-9. doi: 10.1080/003655202753387455.
5. Wang Y., Qi M., Qin C., Hong J. Role of the biliary microbiome in gallstone disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Dec;12(12):1193-1205. doi: 10.1080/17474124.2018.1533812.
6. Xu M.Y., Ma J.H., Yuan B.S., Yin J., Liu L., Lu Q.B. Association between *Helicobacter pylori* infection and gallbladder diseases: A retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;33(6):1207-1212. doi: 10.1111/jgh.14054.
7. Fatemi S.M., Doosti A., Shokri D. et al. Is There a Correlation between *Helicobacter Pylori* and Enterohepatic *Helicobacter* Species and Gallstone Cholecystitis? *Middle East J Dig Dis*. 2018 Jan;10(1):24-30. doi: 10.15171/mejdd.2017.86.
8. Chen Y.K., Yeh J.H., Lin C.L., Peng C.L., Sung F.C., Hwang I.M., Kao C.H. Cancer risk in patients with cholelithiasis and after cholecystectomy: a nationwide cohort study. *J Gastroenterol*. 2014 May;49(5):923-31. doi: 10.1007/s00535-013-0846-6.
9. Molinero N., Ruiz L., Sánchez B., Margolles A., Delgado S. Intestinal Bacteria Interplay With Bile and Cholesterol Metabolism: Implications on Host Physiology. *Front Physiol*. 2019 Mar 14;10:185. doi: 10.3389/fphys.2019.00185.
10. Wang L., Guo M.J., Gao Q., Yang J.F., Yang L., Pang X.L., Jiang X.J. The effects of probiotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(5):e9679. doi: 10.1097/MD.00000000000009679.
11. Jones M.L., Martoni C.J., Parent M., Prakash S. Cholesterol-lowering efficacy of a microencapsulated bile salt hydrolase-active *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 yoghurt formulation in hypercholesterolaemic adults. *Br J Nutr*. 2012 May;107(10):1505-13. doi: 10.1017/S0007114511004703.
12. Ridlon J.M., Kang D.J., Hylemon P.B., Bajaj J.S. Bile acids and the gut microbiome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 May;30(3):332-8. doi: 10.1097/MOG.0000000000000057.
13. Ridlon J.M., Harris S.C., Bhowmik S., Kang D.J., Hylemon P.B. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes*. 2016;7(1):22-39. doi: 10.1080/19490976.2015.1127483.
14. Grigorieva, I.N.; Logvinenko E.V.; Yamlikhanova A.Yu.; Romanova T.I. A look at gallstone disease through the prism of metabolic syndrome. *Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2011;(31):72-78. (in Russ.)
Григорьева, И.Н.; Логвиненко Е.В.; Ямлиханова А.Ю.; Романова Т.И. Взгляд на желчнокаменную болезнь через призму метаболического синдрома. Сибирский филиал РАМН 2011, 31, 72–78.
15. Zatevalov A.M., Aleshkin V.A., Selkova E.P., Grenkova T.A. Determination of the concentration of butyric acid in the feces of patients of the intensive care unit and intensive care unit on probe feeding critical for the functional activity of the normal intestinal and oropharyngeal microflora. *Fundamental and clinical medicine*. 2017;2(1):14-22. (in Russ.)
Затевалов А.М., Алёшкин В.А., Селькова Е.П., Гренкова Т.А. Определение критической для функциональной активности нормальной микрофлоры кишечника и ротоглотки величины концентрации масляной кислоты в кале пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, находящихся на зондовом питании. Фундаментальная и клиническая медицина. 2017. Т. 2. № 1. С. 14-22.
16. Potapova E.A., Kharitonova L.A., Bokova T.A. The role of metabolic disorders in the genesis of cholelithiasis in children. *Exp. Klin. Gastroenterol*. 2012;(1):23-27. (in Russ.)
Потапова Е.А., Харитонов Л.А., Бокова Т.А. Роль обменных нарушений в генезе желчнокаменной болезни у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012;(1):23-27.
17. Potapova E.A., Kharitonova L.A., Milova Yu.E. The state of carbohydrate metabolism in children with gallstone disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):118-126. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-118-126.
Потапова Е.А., Харитонов Л.А., Милова Ю.Е. Состояние углеводного обмена у детей с желчнокаменной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;1(1):118-126. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-118-126.
18. Potapova E.A. Metabolic syndrome in children. *Exp. Klin. Gastroenterol*. 2012;(1):59-62. (in Russ.)
Потапова Е.А. Метаболический синдром у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012;(1):59-62.
19. Potapova E.A. Mechanisms of formation of metabolic syndrome in children with cholelithiasis. *Exp. Klin. Gastroenterol*. 2016;(1):54-58. (in Russ.)
Потапова Е.А. Механизмы формирования метаболического синдрома у детей с желчнокаменной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;(1):54-58.