

Содержание

Редакционная

В.Т. Ивашкин

Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С 4

Оригинальные исследования

В.Т. Ивашкин, Н.Л. Денисов

Местный иммунитет и микробиоценоз при заболеваниях кишечника 11

В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, А.С. Трухманов

Клинические аспекты функциональной диспепсии и эффективность ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении 17

Е.В. Онучина, Э.А. Горобец, А.А. Рожанский, В.В. Цуканов

Эффективность применения альгинатов в лечении изжоги у беременных 23

С.А. Шутько, К.Р. Дудина, О.О. Знойко, Е.А. Климова,

В.И. Каширин, Д.С. Чешик, Н.Д. Юшук

Клиническое значение динамического определения уровня вирусной нагрузки в крови у пациентов с естественным течением хронической HBV-моноинфекции 28

С.Г. Шаповальянц, С.Е. Ларичев, М.Е. Тимофеев, Н.А. Солдатова

Оценка риска рецидива острой спаечной тонкокишечной непроходимости, разрешенной консервативным путем 34

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

Ю.О. Шутьпекова, Е.К. Баранская

Дифференциальная диагностика синдрома раздраженного кишечника и глютенной энтеропатии 39

Новости колопроктологии

Е.Ю. Хомутова, Ю.Т. Игнатъев, В.Л. Полуэктов, Ю.Г. Филиппова

Возможности виртуальной колоноскопии в скрининге колоректального рака и аденоматозных полипов 49

Методические рекомендации

Дифференциальная диагностика и лечение болезни Вильсона 55

Обмен опытом

М.В. Маевская

Возможности применения пробиотиков в гастроэнтерологии 65

Е.А. Федосьина, М.С. Жаркова, М.В. Маевская

Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени 73

Информация

Резюме диссертаций: информация из ВАК России 82

Перечень статей, опубликованных в 2009 г. 88

Список авторов 91

Contents

Editorials

V.T. Ivashkin

Immune system and damages of liver at chronic hepatitis B and C 4

Original investigations

V.T. Ivashkin, N.L. Denisov

Local immunodefence and microbiocenosis at bowel diseases 11

V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin, A.S. Trukhmanov

Clinical aspects of functional dyspepsia and efficacy of ganaton (itopride hydrochloride) 17

Ye.V. Onuchina, E.A. Gorobets, A.A. Rozhansky, V.V. Tsukanov

Efficacy of application of alginates in treatment of a heartburn at pregnant women 23

S.A. Shutko, K.R. Dudina, O.O. Znoyko, Ye.A. Klimova, V.I. Kashirin,

D.S. Cheshik, N.D. Yushchuk

Clinical value of dynamic testing of viral load level in blood at patients with natural course of chronic HBV-monoinfection 28

S.G. Shapoval'yants, S.Ye. Larichev, M.Ye. Timofeyev, N.A. Soldatova

Evaluation of risk of relapse of acute adhesive small-intestinal obstruction resolved in conservative way 34

National college of gastroenterologist, hepatologist

Yu.O. Shulpekova, Ye.K. Baranskaya

Differential diagnostics of irritable bowel syndrome and celiac disease 39

News of coloproctology

Ye.Yu. Khomutova, Yu.T. Ignat'yev, V.L. Poluektov, Yu.G. Filippova

Potentials of virtual colonoscopy in screening of colorectal cancer and adenomatous polyps 49

Guideline

Differential diagnostics and treatment of Wilson disease 55

Exchange of experience

M.V. Mayevskaya

Application of probiotics in gastroenterology 65

Ye.A. Fedosyina, M.S. Zharkova, M.V. Maevskaya

Bacterial intestinal microflora and diseases of the liver 73

Information

Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission 82

The List of Articles published in 2009 88

The List of Authors 91

Учредитель:

Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:

ООО «Издательский дом
«М-Вести»

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994 г.
(Регистрационный № 013128)

Информация о журнале

находится в Интернете
на сайтах
www.gastro-j.ru,
www.m-vesti.ru

Адрес:

119146, г. Москва, а/я 31,
«ГАСПРО»,
Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии, колопроктологии

Телефон: 8-901562-2287

Эл. почта:
editorial@gastro-j.ru

Журнал входит в Перечень
ведущих научных журналов
и изданий ВАК Министерства
образования и науки России,
в которых должны быть опубликованы
основные научные
результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора наук

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя
Ответственность за достоверность
рекламных публикаций
несут рекламодатели

Состав редакционной коллегии
и редакционного совета журнала

Главный редактор:

В.Т.Ивашкин

Исполнительный директор проекта:

Г.Г.Пискунов

Ответственный секретарь:

Т.Л.Лапина

(Эл. почта: editorial@gastro-j.ru)

Редакционная коллегия:

Е.К.Баранская
А.О.Буюверов
С.А.Булгаков
П.С.Ветшев
Г.И.Воробьев
А.В.Калинин
(зам. главного редактора)
З.А.Лемешко
А.Ф.Логинов
И.В.Маев
М.В.Маевская
(зам. главного редактора)
А.В.Охлобыстин
Ю.М.Панцырев
С.И.Рапопорт
Ю.В.Тельных
А.С.Трухманов
С.А.Чернякевич
А.А.Шептулин
(зам. главного редактора)

Редакционный совет:

С.А.Алексеев	Хабаровск
О.Я.Бабак	Харьков
Э.И.Белобородова	Томск
Э.Г.Григорян	Ереван
А.Р.Златкина	Москва
Г.Ф.Коротко	Краснодар
С.А.Курилович	Новосибирск
В.А.Максимов	Москва
С.Н.Маммаев	Махачкала
Ю.Х.Мараховский	Минск
Г.А.Минасян	Ереван
О.Н.Минушкин	Москва
И.А.Морозов	Москва
Ю.Г.Мухина	Москва
А.И.Пальцев	Новосибирск
Л.К.Пархоменко	Харьков
В.Д.Пасечников	Ставрополь
С.Д.Подымова	Москва
Г.В.Римарчук	Москва
В.И.Симоненков	Санкт-Петербург
А.В.Ткачев	Ростов-на-Дону
Е.Д.Федоров	Москва
И.Л.Халиф	Москва
Г.В.Цодиков	Москва
А.В.Шапошников	Ростов-на-Дону

Editor-in-chief:

V.T.Ivashkin

Production Manager:

G.G.Piskunov

Editorial Manager:

T.L.Lapina

(E-mail: editorial@gastro-j.ru)

Editorial board:

Ye.K.Baranskaya
A.O.Bueverov
S.A.Bulgakov
P.S.Vetshev
G.I.Vorobiev
A.V.Kalinin
(deputy editor-in-chief)
Z.A.Lemeshko
A.F.Loginov
I.V.Mayev
M.V.Mayevskaya
(deputy editor-in-chief)
A.V.Okhlobystin
Yu.M.Pantsyrev
S.I.Rapoport
Yu.V.Tel'nykh
A.S.Trukhmanov
S.A.Chernyakevich
A.A.Sheptulin
(deputy editor-in-chief)

Editorial council:

S.A.Alexeyenko	Khabarovsk
O.Ya.Babak	Kharkov
E.I.Byeloborodova	Tomsk
E.G.Grigoryan	Yerevan
A.R.Zlatkina	Moscow
G.F.Korot'ko	Krasnodar
S.A.Kurilovich	Novosibirsk
V.A.Maximov	Moscow
S.N.Mammaev	Machachkala
Yu.Kh.Marakhovsky	Minsk
G.A.Minasyan	Yerevan
O.N.Minushkin	Moscow
I.A.Morozov	Moscow
Yu.G.Mukhina	Moscow
A.I.Pal'tsev	Novosibirsk
L.K.Parkhomenko	Kharkov
V.D.Pasychnikov	Stavropol
S.D.Podymova	Moscow
G.V.Rimarchuk	Moscow
V.I.Simonenkov	Saint-Petersburg
A.V.Tkachev	Rostov-on-Don
Ye.D.Fedorov	Moscow
I.L.Khalif	Moscow
G.V.Tsodikov	Moscow
A.V.Shaposhnikov	Rostov-on-Don

УДК [616.36-002.12:578.891]-092

Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С

В.Т. Ивашкин

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Immune system and damages of liver at chronic hepatitis B and C

V.T. Ivashkin

Цель обзора. Представить современные сведения о роли адаптивного иммунитета в развитии хронических вирусных повреждений печени и механизмы воздействия *вирусов гепатитов В и С* (HBV и HCV) на функциональную активность *цитотоксических лимфоцитов* (CTL).

Основные положения. Существует несколько механизмов подавляющего влияния HBV и HCV на звенья иммунного ответа: истощение функциональной активности вирусспецифических CTL в результате персистенции высоких концентраций вирусных антигенов; повышение активности регуляторных Т-клеток; способность HBV к существованию в форме устойчивой внутриклеточной матрицы – ковалентно замкнутой циркулярной ДНК (ccc ДНК); мутации генома HCV, позволяющие «ускользнуть» от иммунного надзора; прямое действие белков HCV на Т-клетки. Рассматривается также роль активированных тромбоцитов в иммунопатологических реакциях при хроническом вирусном повреждении печени.

Заключение. Применение при хронических гепатитах В и С современных схем противовирусной терапии, включающих препараты интерферона, рибавирин и аналоги нуклеотидов/нуклеозидов, не позволяет у значительной части пациентов достичь стойкого подавления вирусной репликации, что может приводить к персистенции репликации HBV или HCV, активации воспалительно-некротических процессов в печени, клинически проявляющихся обострением гепатита с последующим формированием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Оценка эффективности противовирусной терапии с помощью динамического определения вирусной нагрузки и других вирусных маркеров дает лишь косвенное представление об активности патологического процесса. Новейшие научные разра-

The aim of review. To present modern data on a role of adaptive immunodefence in development of chronic viral damage of liver and mechanisms of influence of hepatitis *viruses B and C* (HBV and HCV) on functional activity of *cytotoxic lymphocytes* (CTL).

Original positions. There are some mechanisms of HBV and HCV suppressing effect on immune response parts: exhaustion of virus-specific CTL functional activity as a result of persistence of high concentrations of viral antigens; elevation of activity of regulatory T-cells; ability HBV to exist in the form of sustained endocellular template – *covalently closed circular DNA* (ccc DNA); mutations of genome HCV, allowing «to escape» from immune supervision; direct operation action of HCV proteins on T-cells. The role of activated platelets in immunopathological reactions is also considered at chronic viral liver damage.

Conclusion. Application at chronic hepatitis B and C of up-to-date algorithms of antiviral therapy including agents like interferon, ribavirin and nucleotides/nucleosides analogues, does not allow to achieve at significant part of patients long-lasting suppression of viral replication that can result in persistence of replication HBV or HCV, activations of inflammatory and necrotic processes in the liver, clinically manifesting as relapse of hepatitis with subsequent development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Evaluation of efficacy of antiviral therapy with the help of dynamic assessment of viral load and other viral markers yields only indirect representation of activity of pathological process. The recent scientific development offer idea of monitoring of parameters of innate (congenital) and adaptive (acquired) immunodefence at patients with chronic viral hepatitis at antiviral treatment, and development of drugs, capable to sustain quantitative and functional stability of virus-specific T-cells.

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки — v.ivashkin@gastro-j.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

ботки предлагают идею мониторингирования показателей иннатного (врожденного) и адаптивного (приобретенного) иммунитета у больных хроническими вирусными гепатитами в процессе противовирусного лечения, а также создание средств, способных поддерживать количественную и функциональную стабильность вирусспецифических Т-клеток.

Ключевые слова: вирусные гепатиты В и С, адаптивный иммунитет, вирусспецифические цитотоксические лимфоциты.

Вирусные повреждения печени

Проникновение *вируса гепатита В* (HBV) в организм человека приводит к развитию острого или хронического гепатита, *цирроза печени* (ЦП) и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК). Свыше 350 млн лиц, инфицированных HBV, представляют собой источник его распространения путем горизонтальной и вертикальной передачи. HBV обладает способностью к репликации в гепатоцитах и не оказывает прямого цитопатического воздействия [7]. Повреждение печени при HBV-инфекции имеет иммуноопосредованный характер [1]. Главная роль в развитии иммунного ответа при инфицировании HBV принадлежит реакциям адаптивного (приобретенного) иммунитета, которые лежат в основе патогенеза повреждений печени и клиренса HBV. Иннатный (врожденный) иммунитет не вносит сколько-нибудь существенный вклад в последние.

Основное значение в повреждении печени и разрешении HBV-инфекции принадлежит специфическим *цитотоксическим лимфоцитам* (CTL). Персистенция HBV отражает неспособность CTL к обеспечению адекватного иммунного ответа и приводит к развитию хронического воспалительно-некротического процесса в печени с последующим формированием ЦП и/или ГЦК [2]. Известно, что ГЦК в большинстве случаев диагностируется у пациентов с хроническим гепатитом В на фоне вялотекущего воспаления в печени и минимальной деструкции гепатоцитов. Такое воспаление поддерживается функционально неполноценными цитотоксическими вирусспецифическими Т-клетками (CTL), не способными обеспечить клиренс HBV в клетках печени. Таким образом, хроническое повреждение гепатоцитов вирусом гепатита В рассматривается в качестве потенциально предопухолевого процесса вследствие нарушения баланса между регенерацией гепатоцитов (синтез клеточной ДНК) и воспалением (продукция мутагенов) [7, 13]. Длительный процесс регенерации и воспаления в печени может приводить к возникновению спонтанных и множественных генетических/хромосомных расстройств, ответственных за развитие ГЦК.

Помимо клеток иммунной системы в последние годы установлена важная роль тромбоцитов в

Key words: viral hepatitis B and C, adaptive immunodefence, virus-specific cytotoxic lymphocytes.

хроническом вирусном повреждении печени. Так, в исследовании М. Яппасоне и соавт. продемонстрировано, что активированные тромбоциты принимают участие в патогенезе повреждения печени и клиренсе HBV и HCV с помощью привлечения вирусспецифических CTL. В результате взаимодействия с тромбоцитами в синусоидах печени CTL могут выходить из сосудистого русла, достигать паренхиматозных клеток (например, гепатоцитов) и обеспечивать патогенетический и/или противовирусный эффекты [7, 13].

Участие активированных тромбоцитов в привлечении вирусспецифических CTL дает основание предположить, что фармакологическое воздействие на молекулы, вовлеченные в активацию тромбоцитов, может предупредить миграцию CTL в печень и уменьшить степень повреждения гепатоцитов. Экспериментальные исследования показали, что комбинированная терапия низкими дозами аспирина и клопидогреля (антитромбоцитарные препараты, широко применяющиеся после проведения чрескожных внутрикоронарных вмешательств у больных инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией) приводит к выраженному угнетению обоих процессов [7]. При этом геморрагических осложнений не отмечалось. Приведенные наблюдения свидетельствуют, что, помимо предупреждения чрезмерной активации иммунных реакций в печени (например, при фульминантном гепатите) или замедления клиренса вирусов (что требуется при проведении генной терапии посредством гепатотропных вирусных векторов), длительный прием аспирина и клопидогреля сопровождается «смягчением» тяжести CTL-индуцированного хронического повреждения печени и предупреждает или замедляет темпы развития ГЦК.

У HBV-трансгенных мышей, представляющих модель «здорового» носительства у человека, формируется иммунологическая толерантность к вирусным антигенам и не наблюдается развития гепатита в течение жизни. При замещении толерантной иммунной системы такой мыши на иммунную систему сингенной нетрансгенной мыши, ранее иммунизированной белковыми продуктами HBV, развивается CTL-зависимый хронический гепатит с низкой активностью, приводящий к возникновению ГЦК. Эти данные могут служить основой для разработки принци-

пов применения антитромбоцитарных факторов в качестве меры профилактики развития ГЦК.

В настоящее время раскрыты многие механизмы немедленной активации и функционирования CD8⁺ Т-клеток при инфицировании HBV или HCV. Вместе с тем менее понятна программа Т-клеточной активности при персистенции вирусной инфекции. В этой связи рассматриваются концепции «истощения», «регуляции» и иммунного «ускользания» [8]. Под «истощением» понимают феномен, отражающий дисфункцию CD4 и CD8 Т-клеток при таких инфекциях, как HCV и ВИЧ. Угнетение функциональной активности Т-клеток и их последующая гибель, наблюдаемые при высокой вирусной нагрузке, обусловлены экспрессией молекулы *программированной смерти-1* (Programmed Death-1, PD-1) активированными и функционально неполноценными Т-клетками. Роль этой молекулы при HCV-инфекции требует дальнейшего изучения. В эксперименте установлена специфическая экспрессия CD161 (рецептор NK) на HCV-специфических CD8⁺ Т-клетках, которая может иметь отношение к PD-1 [8, 10].

Известно, что в угнетении вирусспецифического иммунного ответа могут принимать участие механизмы, подавляющие активность аутореактивных Т-клеток. Важная роль в этом процессе принадлежит T_{reg} клеткам.

Характерной особенностью HCV служит способность к «ускользанию» от иммунного ответа. Это свойство вируса при разработке лечебных стратегий может быть изменено, например, с помощью снижения репликативной активности HCV.

Противовирусные препараты позволяют осуществлять контроль вирусной репликации, однако элиминация HBV наблюдается крайне редко. Причиной служит способность вируса к существованию в форме *ковалентно замкнутой циркулярной* (covalently closed circular) ДНК (сccДНК), которая может инициировать репликацию HBV немедленно после прекращения противовирусной терапии. Вследствие персистенции сccДНК элиминация HBV становится возможной лишь при индукции эффективного иммунного ответа. Подобный ответ может быть достигнут «настройкой» иммунной системы с помощью иммуномодулирующих препаратов, адекватной вакцинацией или посредством Т-клеточной терапии с применением активированных или перепрограммированных *ex vivo* Т-клеток [12].

Иммунопатогенез HBV

Хроническая HBV-инфекция характеризуется персистенцией в организме высоких концентраций вируса (до 10^{10–12} копий ДНК/мл) и его частиц, содержащих поверхностный антиген (HBsAg); продукция последних в 10^{4–6} раз превышает концентрацию полных вирионов [4].

В основе такой эффективной системы самовоспроизведения лежит способность HBV создавать очень стабильную эписомальную транскрипционную матрицу (рис. 1).

Наличие большого количества вирусных антигенов, как правило, сопровождается нарастающей недостаточностью (количественной и функциональной) HBV-специфических Т-клеток, что проявляется постепенным (в течение нескольких лет — десятилетий) уменьшением CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточных популяций практически до неопределяемого уровня. Недостаточность клеточного иммунитета наблюдается у пациентов разных рас (азиаты — европеоиды), инфицированных разными генотипами HBV. При этом отмечается широкий диапазон изменений HBV-специфических Т-клеток — от функциональной недостаточности вследствие угнетения потенциала пролиферации и снижения продукции цитокинов до избыточной продукции проапоптогенных молекул [5].

До сих пор не вполне ясно, каким образом при хронической HBV-инфекции вирусспецифические Т-клетки, недостаточные в количественном и функциональном отношении, способны регулировать иммунологические процессы в печени. Существует мнение, что эпизоды обострения хронического гепатита В отражают восстановление адекватного ответа HBV-специфических Т-клеток. В целом указанная упрощенная точка зрения не имеет экспериментальной основы и базируется на наблюдениях, указывающих на ограниченное восстановление HBV-специфических Т-хелперных клеток непосредственно после обострения. Ранее было продемонстрировано, что HBV-специфический ответ CD8⁺ Т-клеток коррелирует со способностью контролировать уровень виремии и не коррелирует с выраженностью повреждения печени. Пока отсутствуют достоверные сведения об участии других компонентов иммунной системы, в частности иннатного иммунитета, и лишь в последние годы получены данные о возможном вовлечении NK-клеток при активации их цитокинами в процессе клеточного повреждения и обострения хронического гепатита В [6].

Понимание кинетики иммунного ответа при обострении хронического гепатита В возможно с помощью анализа иммунологических показателей после отмены противовирусной терапии (рис. 2). Известно, что препараты *интерферона-альфа* (ИФН-α) и аналоги нуклеотидов/нуклеозидов, подавляющие активность обратной транскриптазы, в известной мере позволяют осуществлять контроль вирусной репликации, однако элиминация HBV происходит редко. По этой причине прекращение противовирусной терапии приводит к быстрой активации репликации HBV с последующим появлением клинических признаков обострения гепатита. Эти две фазы — активация репликации HBV и нача-

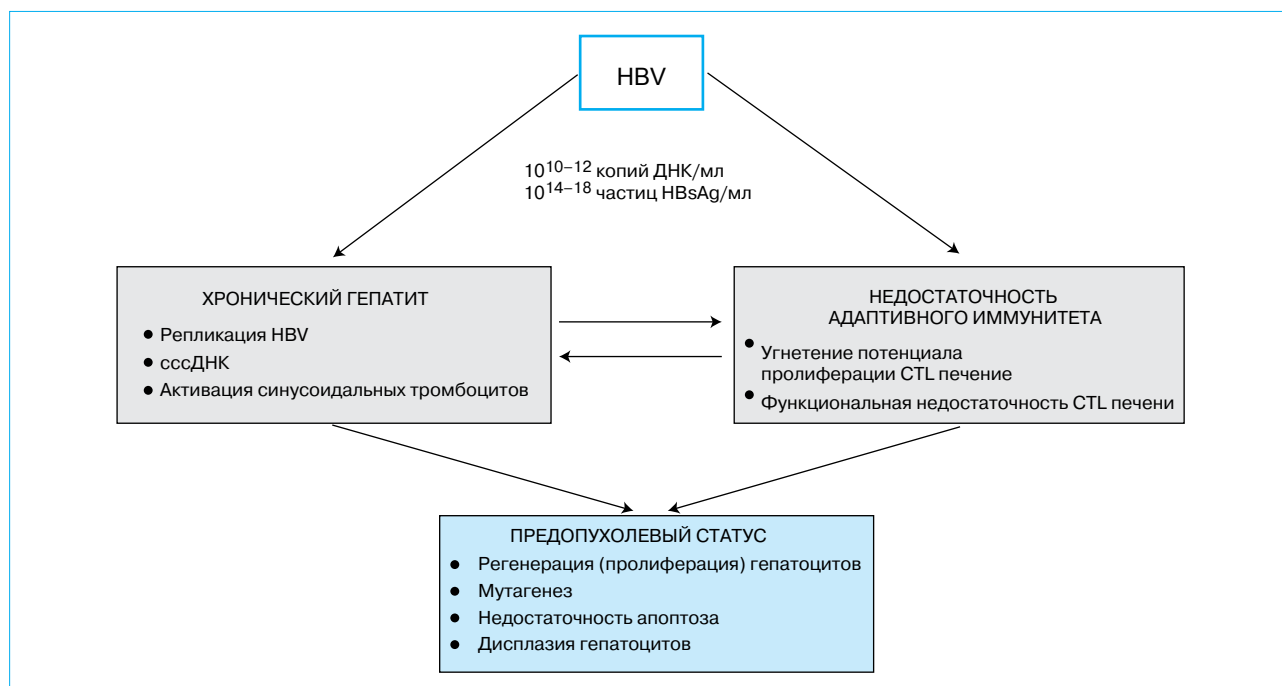


Рис.1. Патогенез хронического вирусного гепатита В. Высокая вирусная нагрузка служит ключевым фактором развития недостаточности адаптивного иммунитета, в частности цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) в печени. Хронический воспалительно-некротический процесс в печени поддерживается постепенной репликацией вируса на эписомальной (внехромосомной) матрице циклической ковалентно замкнутой циркулярной ДНК (сссДНК) и неспособностью функционально несостоятельных цитотоксических лимфоцитов печени элиминировать инфицированные вирусом клетки. Хроническое течение воспаления поддерживают активированные тромбоциты синусоидов, которые способствуют поступлению в печень цитотоксических лимфоцитов крови. Воспроизводство новых гепатоцитов сопровождается нарастанием мутаций в их геноме и диспластическими изменениями, а недостаточная элиминация гепатоцитов с повреждением ДНК посредством апоптоза способствует возникновению предопухолевого статуса

ло обострения гепатита — четко разграничены. В работе А. Bertoletti продемонстрировано, что активация вирусной репликации после отмены противовирусного лечения не приводит к повреждению печени [4]. Иммунный ответ с появлением клинических признаков обострения гепатита развивается лишь через 8–12 нед после отмены терапии. При этом иммунорегуляторные механизмы (например, IL-10 и T_{reg}) не принимают участия в задержке иммунного ответа, так как уровни IL-10 и T_{reg}-лимфоцитов не повышаются немедленно после отмены противовирусных препаратов, а следуют за повышением активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ). Обострение хронического гепатита В отчетливо ассоциируется с повышением в крови пациентов уровней хемокинов CXCL-9 и CXCL-10, индуцируемых *интерфероном-гамма* (ИФН-γ) [9].

Сопоставление числа циркулирующих НК-клеток и вирусспецифических Т-клеток (наиболее вероятных продуцентов ИФН-γ) не выявило значимой корреляции между активацией НК-клеток или наличием HBV-специфических Т-клеток и началом обострения гепатита. Напротив, HBV-специфические Т-клетки обнаруживаются лишь

у пациентов без активации репликации HBV (сохраняющийся контроль репликации) и при отсутствии признаков повреждения печени. При этом распознавание инфицированных гепатоцитов HBV-цитотоксическими лимфоцитами осуществляется посредством преимущественно CXCL-10 и в меньшей степени CXCL-9; продукция гепатоцитами последнего хемокина осуществляется дополнительными сигналами, регулируемые ИФН-α [9].

Иммунопатогенез HCV

Переходя к проблеме HCV-инфекции, следует напомнить, что HCV представляет собой гепатотропный вирус, обладающий большим потенциалом персистенции. HCV принадлежит к семейству *Flaviviridae*, геном которого представлен покрытой оболочкой одноцепочечной спиральной РНК. В отличие от хорошо изученных структуры генов HCV, механизмов экспрессии полипротеина и стадий процессинга, ранний и поздний этапы цикла репликации HCV нуждаются в дальнейшем исследовании. Применение новых лабораторных технологий позволило получить интересные

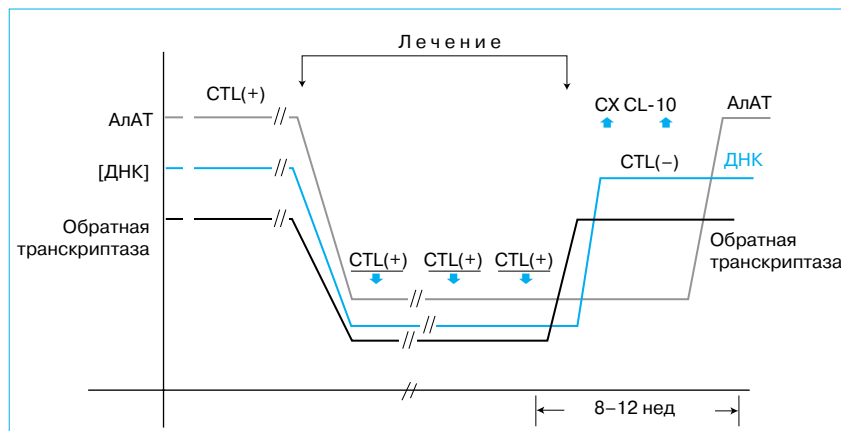


Рис. 2. Рецидив хронического гепатита В после отмены лечения. Прекращение противовирусной терапии сопровождается быстрым восстановлением активности обратной транскриптазы и репликации DNA HBV. Однако начало обострения гепатита происходит через 8–12 нед после отмены лечения. Этот процесс сопряжен с падением содержания HBV-специфических цитотоксических Т-клеток и с повышением в крови пациентов хемокина CXCL-10, индуцируемого интерфероном-гамма

данные. Например, оказалось, что липидные структуры играют важную роль в морфогенезе вириона, и «сборка» HCV осуществляется в тесном контакте с молекулами *липопротеинов очень низкой плотности* (ЛПОНП) [3]. Установлено, что циклофилин обладает способностью активировать механизм вирусной репликации. Связывание циклофилина с помощью аналогов циклоспорины ведет к подавлению репликации HCV в клеточной культуре, а также у человека, что указывает на необходимость рассмотрения не только вирусных, но и преимущественно клеточных структур в качестве мишеней для терапевтического воздействия. Приведенные выше примеры демонстрируют различные клеточные механизмы HCV, позволяющие осуществлять эффективную репликацию РНК, сборку вируса и приобретение инфекционности (рис. 3) [3].

Несмотря на быструю активацию иннатного иммунитета в ответ на проникновение HCV в организм человека, распространение вируса и повышение его сывороточной концентрации происходит в течение нескольких суток после инфицирования [16]. Об этом свидетельствует высокая вирусная нагрузка, обнаруживаемая уже в первые дни инфицирования. В основе этого феномена лежит способность HCV к включению различных активных и комплементарных механизмов, снижающих эффективность иннатного иммунитета [14]. В частности, блокируется ряд этапов внутриклеточных сигнальных каскадов, необходимых для продукции интерферона I типа и экспрессии *стимулируемого интерфероном гена* (ISG). Продукт неструктурного гена NS3/4A может блокировать сигнальные пути, индуцируемые толл-подобным рецептором 3 и R1G-1, которые обеспечивают активацию про-

дукции интерферона I; *core протеин* HCV (HCV core) может блокировать реакции JAK-STAT сигнального каскада, которые служат важными звеньями в экспрессии ISG. Помимо этого, HCV может непосредственно противодействовать специфическим функциям ISG (ингибировать протеинкиназу R и 2'-5' олигоаденилатсинтазу посредством NS5A и E2) и угнетать функцию компонентов иннатного иммунитета — NK-клеток и дендритных клеток.

Вмешательство HCV в реакции иннатного иммунного ответа может приводить к нарушениям в созревании клеток, осуществляющих адаптивный иммунитет, которые тесно взаимосвязаны с активностью иннатного иммунитета. Результаты исследований

указывают на то, что, несмотря на раннее начало репликации HCV, индукция HCV-специфических Т-клеток происходит спустя продолжительный временной интервал от момента инфицирования [16]. HCV-специфические CD8-клетки с момента их выявления отличаются снижением эффекторных функций, что проявляется в недостаточной продукции ИФН-γ и ИЛ-2.

Спонтанный клиренс вирусной инфекции характеризуется полноценным созреванием CD8-клеток памяти и проявляется в виде фенотипа CD127⁺/CCR7⁺, а также восстановлением функций CD8 [15]. Этот процесс протекает при участии CD4-клеток, и, как показано в ряде исследований, интенсивность опосредуемых CD4-клетками реакций более выражена у пациентов с самоограничивающейся инфекцией по сравнению с теми, у кого не наблюдалось спонтанного клиренса вируса.

В отличие от самоограничивающихся инфекций при хронизации HCV-инфекции HCV-специфические CD8-клетки остаются функционально неполноценными с фенотипом PD-1/CD127⁻. Эта субпопуляция HCV-специфических CD127⁻ и CD8⁺ Т-клеток доминирует в печени при длительных хронических инфекциях, тогда как большая фракция HCV-специфических CD8-клеток периферической крови имеет типичный CD127⁺ фенотип Т-клеток памяти. Этот феномен может отражать более глубокое «истощение» функциональных возможностей внутрипеченочных Т-клеток, что подтверждается более быстрым функциональным восстановлением HCV-специфических CD8-клеток при обработке печеночных Т-клеток антиPD-L1-антителами по сравнению с реакцией Т-клеток периферической крови [11]. В дополнение к феномену функционального «истощения» на

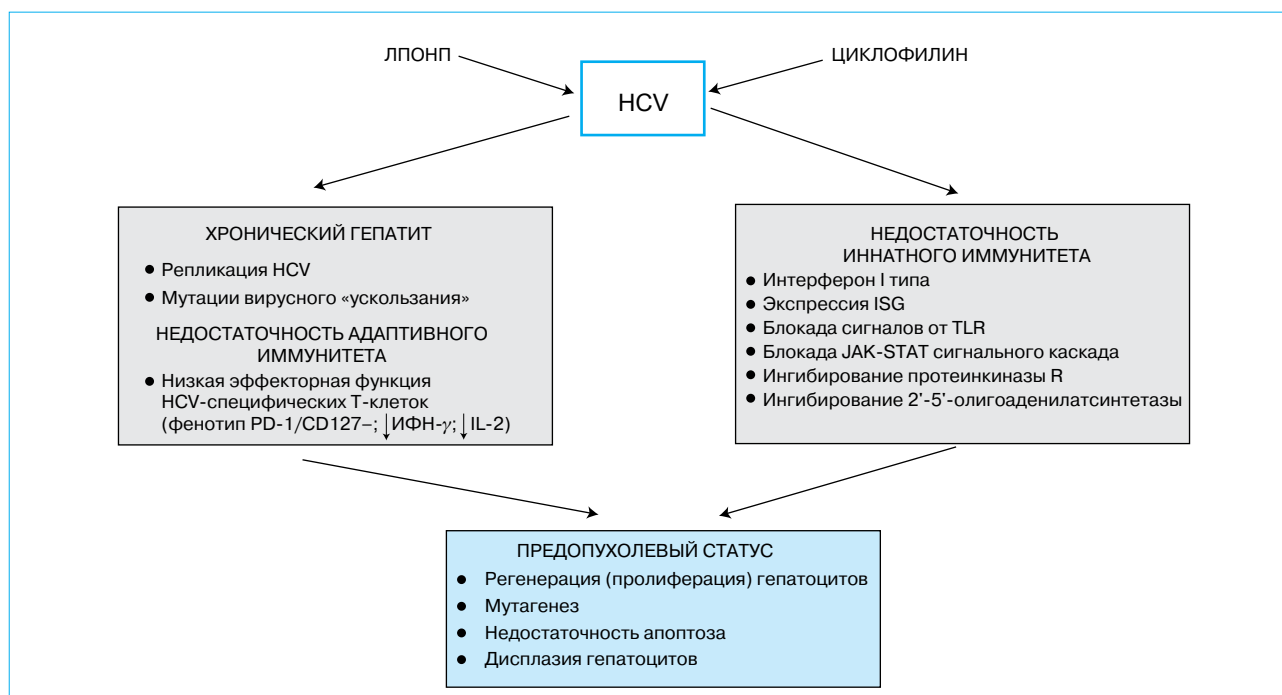


Рис. 3. Патогенез хронического вирусного гепатита С. В репликации вируса гепатита С принимают участие липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и цитоплазматический протеин циклофилин. Ключевым механизмом устойчивой репликации HCV служит его способность ко все новым мутациям и, следовательно, продукции «незнакомых» для гуморального и клеточного иммунитета антигенных эпитопов. Другим ключевым механизмом персистенции вирусной инфекции служит способность HCV к многочисленным угнетающим влияниям на иннатный иммунитет, что делает функционально несостоятельными клетки иннатной иммунной системы (NK-клетки, дендритные клетки, клетки Купфера). Функциональная недостаточность иннатного иммунитета сопряжена с подавлением эффекторной активности печеночных клеток адаптивного иммунитета в частности HCV-специфических $CD8^+$ Т-лимфоцитов. Длительная компенсаторная пролиферация гепатоцитов в сочетании с недостаточностью апоптоза и недостаточностью иннатного и адаптивного иммунитета на уровне печени создает предпосылки для формирования предопухолевого статуса.

фоне персистирующей экспозиции высоких концентраций антигенов дополнительные механизмы, включающие гиперактивность регуляторных Т-клеток, появление мутаций вирусного «ускользания» и прямое ингибирующее воздействие белков HCV на Т-клетки могут вызывать ослабление или прекращение ответа HCV-специфических Т-клеток при хронической HCV-инфекции.

Роль нейтрализующих антител в патогенезе HCV-инфекции недавно обрела веское подтверждение благодаря разработке метода получения инфекционных ретровирус-HCV-псевдочастиц, продуцируемых комплексом оболочечных гликопротеинов HCV на основе *core* белка ретровируса (retroviral core). Данный метод позволил обнаружить нейтрализующие антитела при острой форме заболевания, однако корреляция между наличием антител и клиренсом вируса не вполне очевидна. Нейтрализующие антитела с широким спектром активности были выявлены в высоких титрах также у пациентов с длительно протекающей хронической HCV-инфекцией. Сосуществование нейтрализующих антител и

вируса при хронической инфекции может быть следствием механизмов мутантного «ускользания», позволяющих HCV избегать иммунной нейтрализации. Это означает, что данные антитела могут нейтрализовать лишь ранее существовавшие вирусные штаммы в отличие от нейтрализации мутантного вируса.

Таким образом, размножение HCV обычно опережает вируснейтрализующие иммунные реакции вследствие динамичной кинетики репликации нарушения антивирусной функции иннатного иммунитета. Последующее распространение вируса сопровождается включением дополнительных механизмов повреждения функций Т- и В-клеток, что дает HCV преимущество перед иммунной системой, увеличивая тем самым возможность хронической персистенции.

Заключение

Повреждение печени при хронической HBV-инфекции имеет иммуноопосредованный характер, так как вирус гепатита В не обладает пря-

мым цитопатическим действием. Клиренс HBV и иммунное повреждение клеток печени осуществляется вирусспецифическими цитотоксическими лимфоцитами (CTL) адаптивной иммунной системы. Персистенция HBV отражает неспособность CTL удалять вирусы из организма, что инициирует хроническую некровоспалительную реакцию в печени, приводящую в конечном итоге к развитию цирроза или ГЦК. Хроническое повреждение печени при HBV-инфекции представляет собой потенциально предопухольный процесс, протекающий с нарушением баланса между регенерацией гепатоцитов и воспалением.

Роль активированных тромбоцитов в патогенезе хронического вирусного гепатита заключается в их способности привлекать в микроциркуляторное русло печени CTL. В качестве причин персистенции HBV и HCV рассматриваются следующие механизмы: 1) дисфункция CD4⁺ и CD8⁺ клеток вследствие длительной вирусной репликации — концепция «истощения»; 2) дисфункция регуляторных Т-клеток (T_{reg}) — концепция «регуляции»; 3) «ускользание» HCV от цитотоксического воздействия за счет исключительно высокой скорости мутагенеза — концепция иммунного «ускользания».

Отмена ИФН- α или аналогов нуклеозидов/нуклеотидов у пациентов с хроническим гепа-

титом В может приводить к активации репликации HBV, сопровождающейся клиническими и лабораторными проявлениями обострения. Иммунопатологический ответ в виде обострения гепатита чаще всего развивается через 8–12 нед после прекращения противовирусного лечения. Указанный временной интервал может рассматриваться в качестве «терапевтического окна», в пределах которого в случае обнаружения у пациента количественного и функционального дефицита HBV-специфических CTL необходимо возобновить противовирусную терапию.

При HCV-инфекции специфические CD8-клетки обнаруживаются в печени спустя длительное время после попадания вируса в организм человека. В этот период их функциональная активность ограничена. При хронической инфекции HCV-специфические CD8-клетки остаются функционально неполноценными. Другими причинами «истощения» CTL при хронической HCV-инфекции служат повышенная активность регуляторных Т-клеток, мутации «ускользания» HCV (virus escape) и прямое ингибирующее воздействие белков HCV на Т-клетки, что в целом приводит к ослаблению или неэффективности иммунного ответа HCV-специфических Т-клеток.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т.* Механизмы иммунной толерантности и патологии печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 2. — С. 8–13.
2. *Ивашкин В.Т.* Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 4. — С.
3. *Bartenschlager R.* New insights the hepatitis C virus replication cycle. Monothematic conference: Immune Mediated Liver Injury. — Hamburg, Germany, December 4–6, 2008.
4. *Bertoletti A.* Immune pathogenesis of HBV. Monothematic conference: Immune Mediated Liver Injury. — Hamburg, Germany, December 4–6, 2008.
5. *Boni C., Fiscaro P., Valdatta C.* et al. Characterization of hepatitis B virus (HBV) — specific T-cell dysfunction of chronic HBV infection // J. Virol. — 2007. — Vol. 81. — P. 4215–4225.
6. *Dunn C., Brunetto M., Reynolds G.* et al. Cytokines induced during chronic hepatitis B virus infection promote a pathway for NK all-mediated liver damage // J. Exp. Med. — 2007. — Vol. 204. — P. 667–680.
7. *Iannacone M., Sitia G., Guidotti L.* Platelets promote liver injury induced by virus-specific CTL. Monothematic conference: Immune Mediated Liver Injury. Hamburg, Germany, December 4–6, 2008.
8. *Klenerman P.T.* Cell responses in persistent virus infection. Monothematic conference: Immune Mediated Liver Injury. — Hamburg, Germany, December 4–6, 2008.
9. *Lang K.S., Georgiev P., Recher M.* et al. Immuno-privileged status of the liver is controlled by Toll-like receptor 3 signalling // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116. — P. 2456–2463.
10. *Lopes A.R., Kellam P., Das A.* et al. Bim-mediated deletion of antigen-specific CD8 T cells in patients unable to control HBV infection // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118. — P. 1835–1845.
11. *Nakamoto N.* et al. Functional restoration of HCV-specific CD8 T cells by PD-1 blockade is defined by PD-1 expression and compartmentalization // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134. — P. 1927–1937.
12. *Protzer U.* Virology of hepatitis B viruses. Monothematic conference: Immune Mediated Liver Injury. — Hamburg, Germany, December 4–6, 2008.
13. *Rehermann B., Nascimbeni M.* Immunology of hepatitis B and hepatitis C virus infection // Nat. Rev. Immunol. — 2005. — Vol. 5. — P. 215–229.
14. *Saito T.* et al. Regulation of innate immunity against hepatitis C virus infection // Hepatol. Res. — 2008. — Vol. 38. — P. 115–122.
15. *Urbani S.* et al. Outcome of acute hepatitis C is related to virus-specific CD4 function and maturation of antiviral memory CD8 responses // Hepatology. — 2006. — Vol. 44. — P. 126–139.
16. *Wieland S.F.* et al. Intrahepatic induction of alpha/beta interferon eliminates viral RNA-containing capsids in hepatitis B virus transgenic mice // J. Virol. — 2005. — Vol. 79. — P. 9369–9380.

УДК 616.33-018.25-003.972

Местный иммунитет и микробиоценоз при заболеваниях кишечника

В.Т. Ивашкин¹, Н.Л. Денисов²

¹Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова,

²Северо-западный окружной медицинский центр Росздрава)

Local immunodefence and microbiocenosis at bowel diseases

V.T. Ivashkin, N.L. Denisov

Цель исследования. Изучить при хронических заболеваниях тонкой и толстой кишки концентрацию иммуноглобулинов в кишечном содержимом, оценить гистологическую структуру и выраженность лимфоплазматической инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки проксимального отдела тонкой кишки, исследовать состояние микробиоценоза кишечника.

Материал и методы. В исследование были включены 287 больных хроническими заболеваниями кишечника: у 73 диагностирован синдром раздраженного кишечника (СРК), у 55 – синдром раздраженного кишечника с диареей (СРКсД), у 48 – синдром мальабсорбции (СМ), у 60 – глютеновая энтеропатия (ГЭ) и у 51 – язвенный колит (ЯК). Всем проведено исследование концентрации sIgA, IgA, IgG и IgM в кишечном содержимом. Гистологические исследования слизистой оболочки тонкой кишки (СОТнК) были выполнены у 155 пациентов. Группа контроля состояла из 27 практически здоровых людей. Микробиоценоз кишечника изучен у 37 практически здоровых и у 177 больных хроническими заболеваниями кишечника (СРК – 36, СРКсД – 36, СМ – 35, ГЭ – 38 и ЯК – 32).

Исследования концентрации иммуноглобулинов в содержимом тонкой кишки, оценка морфологической структуры проксимального отдела тощей кишки, а также микробиологические исследования содержимого тонкой кишки и кала выполнены по стандартным методикам.

Результаты. Принципиальным различием между группами пациентов послужило наличие разной степени атрофических изменений в СОТнК, концентрации иммуноглобулинов в кишечном содержимом и нарушений в микробиоценозе. У лиц, страдающих ЯК, ГЭ и СМ, наблюдалась нарастающая депрессия

Aim of investigation. To study at chronic diseases of small and large intestine the concentration of immunoglobulins in intestinal contents, to estimate histological structure and severity of lymphoplasmacytic infiltration of lamina propria of proximal small intestine mucosa, to investigate a state of microbiocenosis of intestine.

Material and methods. Overall 287 patients with chronic bowel diseases have been included in original study: 73 with *irritable bowel syndrome* (IBS), 55 – with *irritable bowel syndrome with diarrhea* (IBAD), 48 – with *malabsorption syndrome* (MS), 60 – with *celiac disease* (CeID) and 51 – with *ulcerative colitis* (UC). Concentration sIgA, IgA, IgG and IgM in intestinal contents was assessed in all patients. Histological investigations of *mucosa of small intestine* (MSI) have been carried out at 155 patients. The group of control consisted of 27 generally healthy people. Microbiocenosis of intestine was investigated at 37 generally healthy and at 177 patients with chronic bowel diseases (IBS – 36, IBDD – 36, MS – 35, CeID – 38 and UC – 32).

Tests for concentration of immunoglobulins in small intestine contents, evaluation of morphology of proximal region of jejunum, and microbiologic study of contents of the small intestine and stool were executed according to standard procedures.

Results. Atrophy of MSI, concentration of immunoglobulins in intestinal contents and disorders in microbiocenosis present in the different degree were the basic difference between groups of patients. At patients having UC, CeID and the MS, growing depression of secretion sIgA (from UC to CeID and MS) which severity coincided with depth of atrophy and density of infiltration of MSI by mononuclear cells was observed.

Signs of bacterial overgrowth and change of microbial landscape of the intestine were present at all

секреции sIgA (от ЯК к ГЭ и СМ), выраженность которой совпадала с глубиной атрофии и плотностью инфильтрации мононуклеарными клетками СОТНК.

Признаки избыточного бактериального роста и изменения микробного пейзажа кишечника присутствовали во всех исследованных группах и тесно коррелировали с активностью функции иммунного исключения тонкой кишки (sIgA) и уровнем атрофических изменений в СОТНК. При СРК и СРКсД изменения количественных и качественных параметров кишечной микрофлоры были минимальными или умеренно выраженными. Для этих больных оказалась характерной взаимосвязь между активностью секреции СОТНК sIgA как со степенью ее обсемененности аэробными бактериями, так и с концентрацией в кале лактобактерий, которая в том числе находилась в обратной зависимости с IgG. Заболевания тонкой кишки и ЯК характеризовались значительно более выраженной обсемененностью проксимального отдела тонкой кишки по сравнению с СРК.

Достоверное ослабление функции иммунного исключения при СМ, ГЭ и ЯК сопровождалось избыточным ростом условно-патогенной флоры и депрессией симбиотических микроорганизмов. При этом возникали принципиально новые взаимоотношения между инфекционным и иммунным факторами.

Заключение. Сопоставляя результаты собственных исследований и многочисленные данные литературы можно постулировать положение о том, что именно нарушения в единой трехмерной системе взаимодействий между эпителиальной выстилкой пищеварительного тракта, его микрофлорой и местной иммунной системой лежат в основе формирования хронической патологии кишечника.

Ключевые слова: болезни кишечника, местный иммунитет, микробиоценоз, атрофические изменения слизистой оболочки.

studied groups and intimately correlated with activity of function of immune elimination of the small intestine (sIgA) and grade of MSI atrophic changes. At IBS and IBS-D changes of quantitative and qualitative parameters of intestinal microflora were mild or moderately severe. For these patients interrelation between activity of sIgA secretion at MSI both with degree of its bacterization by aerobic bacteria and with concentration in feces of lactobacilli (which was in inverse correlation to IgG) was characteristic. Diseases of the small intestine and UC were characterized by considerably more severe bacterization of proximal region of the small intestine in comparison to IBS.

Significant decrease of function of immune elimination at the MS, CeID and UC was accompanied by overgrowth of opportunistic flora and depression of symbiotic microorganisms. Thus there were essentially new mutual relations between infectious and immune factors.

Conclusion. Comparing to results of original study and numerous literature data it is possible to postulate that disorders in unite three-dimensional interaction system between epithelial lining of the gut, its microflora and local immune system underlie development of chronic intestinal disease.

Key words: diseases of the intestine, local immunodefence, microbiocenosis, atrophic changes of mucosa.

Исследования последних лет позволили добиться заметного прогресса в изучении патогенеза воспалительных заболеваний кишечника. По своей сути все усилия сконцентрированы на трех главных направлениях. Это — поиск этиотропного инфекционного агента или изменений в микробиоценозе кишечника, вызывающих патологический иммунный ответ на микробные антигены [4, 5]. Это — попытки найти генетические аномалии, обуславливающие поломки в регулировании иммунного ответа на различные антигены [1, 14]. И, наконец, это — исследование самой иммунной системы, ее звеньев и функций [3, 6, 7, 11].

Возникновение и прогрессирование хронических заболеваний кишечника предполагает безусловное включение в сферу патологического процесса локальной иммунной системы, что закономерным образом основывается на структурном единстве слизистой оболочки и местной иммунной защиты пищеварительного тракта [7]. В целом эффективная защита слизистой оболочки опре-

деляется сбалансированным ответом всех звеньев местного иммунитета, однако ведущим фактором, по мнению всех исследователей, является sIgA [12, 13]. Недостаточность этого компонента влечет за собой колонизацию слизистых оболочек микробами [9], повышение потока аллергенов через эпителиальный барьер [8] и, как следствие, повышение нагрузки на «вторую линию» защиты [10].

Известно, что синтез sIgA напрямую связан с состоянием эпителия, и поэтому развитие дистрофических или атрофических изменений в слизистой оболочке вызывает ослабление ее барьерной функции из-за снижения концентрации этого иммуноглобулина [2].

Обобщая высказанные положения, следует признать высокую актуальность исследований, посвященных одновременному изучению инфекционного, иммунного и морфологического факторов в патогенезе хронических заболеваний кишечника.

Цель исследования: изучить при хронических заболеваниях тонкой и толстой кишки концентрацию иммуноглобулинов в кишечном содержи-

мом, оценить гистологическую структуру и выраженность лимфоплазмозитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки проксимального отдела тонкой кишки, исследовать состояние микробиоценоза кишечника.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 287 больных хроническими заболеваниями кишечника: у 73 диагностирован *синдром раздраженного кишечника* (СРК), у 55 — *синдром раздраженного кишечника с диареей* (СРКсД), у 48 — *синдром мальабсорбции* (СМ), у 60 — *глютеновая энтеропатия* (ГЭ) и у 51 — *язвенный колит* (ЯК). Всем было проведено исследование концентрации sIgA, IgA, IgG и IgM в кишечном содержимом. Гистологические исследования *слизистой оболочки тонкой кишки* (СОТнК) были выполнены у 155 пациентов. Группа контроля состояла из 27 практически здоровых людей. Микробиоценоз кишечника изучен у 37 практически здоровых и у 177 больных хроническими заболеваниями кишечника (СРК — 36, СРКсД — 36, СМ — 35, ГЭ — 38 и ЯК — 32).

Исследования концентрации иммуноглобулинов в содержимом тонкой кишки, оценка мор-

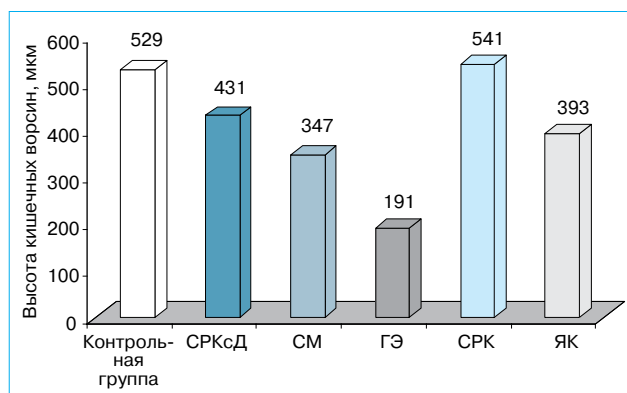


Рис. 1. Высота кишечных ворсин у больных хроническими заболеваниями кишечника и в группе контроля

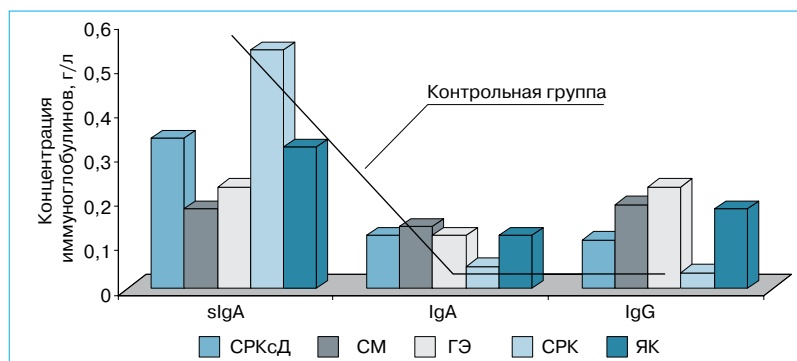


Рис. 2. Концентрация иммуноглобулинов в содержимом тонкой кишки у больных хроническими заболеваниями кишечника и в группе контроля

фологической структуры проксимального отдела тощей кишки, а также микробиологические исследования содержимого тонкой кишки и кала выполнены по стандартным методикам.

Результаты исследования и их обсуждение

Принципиальным различием между группами пациентов с хроническими заболеваниями кишечника послужило наличие разной степени выраженности атрофических изменений в СОТнК (рис. 1).

В группах исследования активность функции иммунного исключения, оцененная по величине концентрации sIgA в соке тонкой кишки, колебалась в широких пределах (рис. 2).

У больных с СРК на фоне нормальной слизистой оболочки концентрация sIgA была близка к контрольному значению. Активность секреции sIgA находилась в положительных корреляционных взаимоотношениях с ее морфометрическими параметрами. При этом наблюдалось тесное сопряжение процессов синтеза мономерного IgA и его секреторной формы ($r=0,40$, $p=0,008$), а также реципроктные взаимоотношения с продукцией IgG. Указанные взаимосвязи, но выраженные в большей степени, были характерны и для пациентов с СРКсД ($r=0,51$, $p=0,006$ и $r=-0,54$, $p=0,003$), что совпадало с появлением достоверной тенденции к снижению относительно контроля синтеза sIgA ($0,34 \pm 0,02$ vs. $0,60 \pm 0,045$ г/л).

У больных, страдающих ЯК, ГЭ и СМ, отмечалась нарастающая депрессия секреции sIgA от ЯК ($0,32 \pm 0,02$ г/л) к ГЭ ($0,23 \pm 0,012$ г/л) и СМ ($0,18 \pm 0,015$ г/л), выраженность которой совпадала с глубиной атрофии СОТнК. У этих пациентов было зафиксировано ослабление или исчезновение коррелятивных связей между концентрацией sIgA и морфометрическими характеристиками СОТнК, отсутствовало сопряжение между синтезом мономерного IgA и его секреторной формой. Кроме того, при ЯК, СМ и ГЭ достоверно нарастала продукция IgG ($0,18 \pm 0,014$, $0,19 \pm 0,011$ и $0,23 \pm 0,016$ г/л), который у больных СМ и ГЭ, находясь в реципроктных взаимоотношениях с продукцией sIgA ($r=-0,70$, $p=0,001$ и $r=-0,68$, $p=0,001$), утрачивал подобную взаимосвязь с мономерным IgA. В группе больных ЯК какая-либо взаимосвязь между указанными иммуноглобулинами отсутствовала.

Развивающаяся параллельно с атрофией СОТнК депрессия синтеза sIgA сопровождалась не только дезорганизацией его сопряжения с синтезом IgA и нарастанием продукции IgG, но и усилением выра-

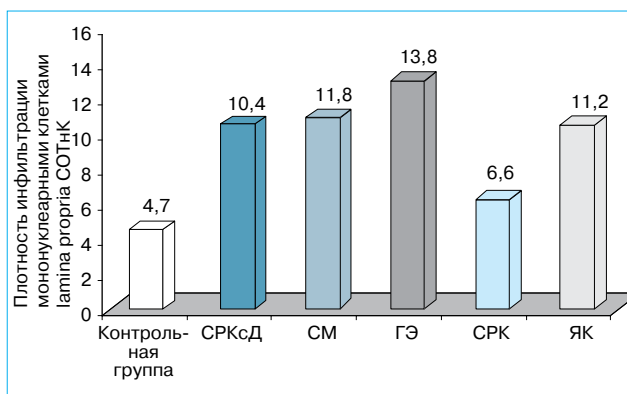


Рис. 3. Плотность инфильтрации мононуклеарными клетками слизистой оболочки тонкой кишки у больных хроническими заболеваниями кишечника и в группе контроля

женности хронического иммунного воспаления в СОТнК.

Достоверное увеличение по сравнению с контролем концентрации IgA и IgG было характерно для всех групп исследования за исключением СРК. Значительное повышение содержания IgA и IgG совпадало с достоверным усилением инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки мононуклеарными клетками. Наиболее высокие показатели роста концентрации IgG и плотности *мононуклеарной инфильтрации* (МнКИ) наблюдались в группах пациентов, страдающих ГЭ, СМ и ЯК (рис. 3).

При хронических заболеваниях кишечника было отмечено смещение изотипической дифференцировки в сторону продукции IgG. Во всех группах за исключением СРК наблюдалось снижение индекса IgA/IgG относительно контроля ($1,21 \pm 0,27$), однако достоверным оно было лишь у пациентов с ГЭ и ЯК ($0,51 \pm 0,12$ и $0,78 \pm 0,14$, $p < 0,05$). При этом, положительная коррелятивная связь между sIgA и плотностью МнКИ у больных с СРК ($r = 0,03$, $p > 0,05$) трансформировалась в отрицательную при СРКсД и ЯК ($r = -0,24$, $p > 0,05$ и $r = -0,33$, $p > 0,05$), усиливалась и становилась достоверной при СМ и ГЭ ($r = -0,56$, $p = 0,002$ и $r = -0,69$, $p = 0,001$).

Признаки избыточного бактериального роста и изменения микробного пейзажа кишечника присутствовали во всех группах исследования и были тесно взаимосвязаны с активностью функции иммунного исключения тонкой кишки и выраженностью атрофических изменений в СОТнК. При СРК и СРКсД изменения количественных и качественных параметров кишечной микрофлоры были минимальными или умеренно выраженными. Для этих больных оказалось характерным наличие взаимосвязи между активностью секреции слизистой оболочкой тонкой кишки sIgA как со степенью ее обсемененности аэробными бактериями ($r = 0,29$, $p > 0,05$), так и с концентрацией в кале

лактобактерий ($r = 0,47$, $p = 0,006$), которая в том числе находилась в обратной зависимости с IgG ($r = -0,50$, $p = 0,003$). При заболеваниях тонкой кишки и ЯК отмечалась значительно более выраженная обсемененность проксимального отдела тонкой кишки по сравнению с СРК. Ее максимально высокие значения наблюдались в группе больных, страдающих СМ ($3,9 \pm 0,27$ lg КОЕ/мл против $2,87 \pm 0,3$, $3,08 \pm 0,28$, $2,88 \pm 0,35$ и $1,47 \pm 0,21$ lg КОЕ/мл соответственно при СРКсД, ГЭ, ЯК и СРК). Подобное разделение пациентов с хроническими заболеваниями кишечника совпадало с активностью функции иммунного исключения тонкой кишки и выраженностью атрофических изменений в СОТнК.

Достоверное ослабление функции иммунного исключения при СМ, ГЭ и ЯК сопровождалось избыточным ростом условно-патогенной флоры и депрессией симбиотических микроорганизмов. При этом возникали принципиально новые взаимоотношения между инфекционным и иммунным факторами. *Во-первых*, при СМ, ГЭ и ЯК происходила замена положительной на отрицательную корреляционную связь между микробным числом сока тонкой кишки и концентрацией sIgA ($r = -0,63$, $p = 0,001$; $r = -0,73$, $p = 0,001$ и $r = -0,74$, $p = 0,001$). *Во-вторых*, ярко проявилась только наметившаяся при СРК и СРКсД зависимость МнКИ СОТнК от степени ее обсемененности бактериями ($r = 0,33$, $p > 0,05$; $r = 0,28$, $p > 0,05$; $r = 0,55$, $p = 0,002$; $r = 0,54$, $p = 0,001$ и $r = 0,66$, $p = 0,001$), а также прямое влияние последней на уровень продукции IgG ($r = 0,36$, $p > 0,05$; $r = 0,51$, $p = 0,002$ и $r = 0,53$, $p = 0,002$) у пациентов с СМ, ГЭ и ЯК. *В-третьих*, при СМ и ГЭ происходила утрата положительных коррелятивных связей титра лактофлоры с sIgA, причем усиление пролиферации условно-патогенной флоры становилось взаимосвязанным как с нарастанием продукции IgG, так и со снижением концентрации sIgA в тонкокишечном соке. При ЯК какие-либо взаимосвязи между указанными параметрами отсутствовали, что с учетом выраженных нарушений в кишечной микрофлоре свидетельствовало о тяжелых патологических сдвигах в функциях иммунной регуляции и иммунной элиминации. *В-четвертых*, для больных с СРКсД, СМ и ГЭ оказалось характерным наличие зависимости между пролиферацией условно-патогенной флоры в кишечнике и бактериальной обсемененностью проксимальных отделов тонкой кишки.

Заключение

В нашей работе было установлено, что признаки избыточного бактериального роста и изменения микробного пейзажа кишечника наблюдались во всех группах исследования. Выраженность обнаруженных изменений зависела от локализации и

тяжести патологического процесса. У больных с СРК без диареи на фоне нормальной СОТнК концентрация sIgA была близка к контрольной. Активность секреции sIgA находилась в положительных корреляционных взаимоотношениях с морфометрическими показателями СОТнК. При этом отмечено тесное сопряжение процессов синтеза мономерного IgA и его секреторной формы, а также реципроктные взаимоотношения с продукцией IgG. Указанные взаимосвязи, но выраженные в большей степени, были характерны и для больных с СРКсД. Усиление данных коррелятивных связей в этой группе совпадало с появлением достоверной тенденции к снижению синтеза sIgA.

При СРК и СРКсД изменения количественных и качественных параметров кишечной микрофлоры были минимальными или умеренно выраженными. Для этих больных оказалось характерным наличие взаимосвязи между активностью секреции СОТнК sIgA как со степенью ее обсемененности аэробными бактериями, так и с концентрацией в кале лактобактерий, которая в том числе находилась в обратной зависимости с IgG. При заболеваниях тонкой кишки и ЯК отмечалась значительно более выраженная обсемененность проксимального отдела тонкой кишки по сравнению с СРК. Ее максимально высокие значения наблюдались в группе больных, страдающих СМ. Подобное разделение пациентов с хроническими заболеваниями кишечника совпадало с активностью функции иммунного исключения тонкой кишки и выраженностью атрофических изменений в СОТнК.

У пациентов, страдающих ЯК, ГЭ и СМ, отмечалась нарастающая депрессия секреции sIgA, выраженность которой совпадала с глубиной атрофии СОТнК. У них было зафиксировано ослабление или исчезновение коррелятивных связей между концентрацией sIgA и морфометрическими характеристиками СОТнК, отсутствовало сопряжение между синтезом мономерного IgA и его секреторной формой. Кроме того, при ЯК, СМ и ГЭ достоверно нарастала продукция IgG, который у больных СМ и ГЭ, находясь в реципроктных взаимоотношениях с продукцией sIgA, утрачивал подобную взаимосвязь с мономерным IgA. В группе больных ЯК какая-либо взаимосвязь между указанными иммуноглобулинами отсутствовала.

Развивающаяся параллельно с атрофией СОТнК депрессия синтеза sIgA сопровождалась не только дезорганизацией его сопряжения с синтезом IgA и нарастанием продукции IgG, но и усилением выраженности хронического иммунного воспаления в СОТнК. При этом положительная коррелятивная связь между sIgA и плотностью МнКИ у больных с СРК трансформировалась в отрицательную при СРКсД и ЯК, а затем усиливалась и становилась достоверной при СМ и ГЭ.

Выраженное ослабление функции иммунного исключения у больных СМ, ГЭ и ЯК сопровождалось избыточным ростом условно-патогенной флоры и депрессией симбиотических микроорганизмов. При этом возникали принципиально новые взаимоотношения между инфекционным и иммунным факторами. *Во-первых*, при СМ, ГЭ и ЯК происходила замена положительной корреляционной связи на отрицательную между микробным числом сока тонкой кишки и концентрацией sIgA. *Во-вторых*, ярко проявилась только наметившаяся при СРК и СРКсД зависимость МнКИ СОТнК от степени ее обсемененности бактериями, а также прямое влияние последней на уровень продукции IgG. *В-третьих*, у больных СМ и ГЭ происходила утрата положительных коррелятивных связей титра лактофлоры с sIgA, причем усиление пролиферации условно-патогенной флоры становилось взаимосвязанным как с нарастанием продукции IgG, так и со снижением концентрации sIgA в тонкокишечном соке. При ЯК какие-либо взаимосвязи между указанными параметрами отсутствовали, что с учетом выраженных нарушений в кишечной микрофлоре свидетельствовало о тяжелых патологических сдвигах в функциях иммунной регуляции и иммунной элиминации. *В-четвертых*, для больных с СРКсД, СМ и ГЭ оказалось характерным наличие зависимости между пролиферацией условно-патогенной флоры в кишечнике и бактериальной обсемененностью проксимальных отделов тонкой кишки.

Сопоставляя результаты собственных исследований и многочисленные данные литературы можно постулировать положение о том, что именно нарушения в единой трехмерной системе взаимодействий между эпителиальной выстилкой пищеварительного тракта, его микрофлорой и местной иммунной системой лежат в основе формирования хронической патологии кишечника.

Список литературы

1. Валуйских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А. и др. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 6. — С. 68–74.
2. Денисов Н.Л. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза, диагностики и лечения хронических воспа-

3. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 3. — С. 4–13.
4. Лягина И.А., Корнева Т.К., Головенко О.В., Веселов А.В. Характеристика кишечной микрофлоры у

- больных язвенным колитом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 2. — С. 48–54.
5. Acheson D.W., Luccioli S. Microbial-gut interactions in health and disease. Mucosal immune responses // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 18, N 2. — P. 387–404.
 6. Bamias G., Cominelli F. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease: current concepts // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 23, N 4. — P. 365–369.
 7. Brandtzaeg P., Valnes K., Scott H. et al. The human gastrointestinal secretory immune system in health and disease // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1985. — Vol. 20 (suppl. 114). — P. 17–38.
 8. Macdonald T.T., Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut // *Science.* — 2005. — Vol. 307, N 5717. — P. 1920–1925.
 9. Nagura H., Ohtani H. Mucosal immune system and mucosal inflammation // *Bioregulation and its disorders in the gastrointestinal tract.* — Tokyo: Blackwell Science, 1998. — P. 95–104.
 10. Powrie F. Immune regulation in the intestine: a balancing act between effector and regulatory T cell responses // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2004. — N 1029. — P. 132–141.
 11. Shih D.Q., Targan S.R. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14, N 3. — P. 390–400.
 12. Tsuji M., Suzuki K., Kinoshita K., Fagarasan S. Dynamic interactions between bacteria and immune cells leading to intestinal IgA synthesis // *Semin. Immunol.* — 2008. — Vol. 20, N 1 — P. 59–66.
 13. Wines B.D., Hogarth P.M. IgA receptors in health and disease // *Tissue Antigens.* — 2006. — Vol. 68, N 2. — P. 103–114.
 14. Xavier R.J., Podolsky D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease // *Nature.* — 2007. — Vol. 448, N 7152. — P. 427–434.

УДК 616.248-06.12

Клинические аспекты функциональной диспепсии и эффективность ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении

В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, А.С. Трухманов

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Clinical aspects of functional dyspepsia and efficacy of ganaton (itopride hydrochloride)

V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin, A.S. Trukhmanov

Цель исследования. Изучение особенностей клинической картины функциональной диспепсии (ФД) и эффективности применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении.

Материал и методы. Обследовано 509 больных ФД. До и после 4-недельного курса ганатона (итоприда гидрохлорида), назначавшегося в дозе 50 мг 3 раза в сутки, оценивалась выраженность клинических симптомов по 4-балльной системе.

Результаты. Отмечена высокая частота сочетания ФД с тошнотой, симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжога) и синдромом раздраженного кишечника (метеоризм, расстройства дефекации). Применение ганатона способствовало исчезновению жалоб у 46,6% больных, значительно уменьшению их выраженности – у 47,8%.

Выводы. Ганатон является эффективным препаратом в лечении ФД и сопутствующих функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, прокинетики, ганатон (итоприда гидрохлорид).

Aim of investigation. Studying of clinical pattern of functional dyspepsia (FD) and efficacy of ganaton (itopride hydrochloride) in its treatment.

Material and methods. Overall 509 patients with FD were investigated. Before and after 4-week course of ganaton (itopride hydrochloride) 50 mg tid, severity of clinical symptoms was estimated by 4-point system.

Results. High frequency of combination of FD to nausea, symptoms of gastroesophageal reflux disease (heartburn) and irritable bowel syndromes (meteorism, disorders of defecation) was marked. Application of ganaton promoted relief of complaints in 46,6% of patients, significant decrease of their severity – at 47,8%.

Conclusions. Ganaton is efficient agent in treatment of FD and concomitant functional disorders of gastro-intestinal tract.

Key words: functional dyspepsia, prokinetics, ganaton (itopride hydrochloride).

Функциональная диспепсия (ФД) относится к наиболее распространенным гастроэнтерологическим заболеваниям [1]. По данным популяционных исследований, общая распространенность диспепсии среди населения достигает 25% [16, 24, 27]. При этом меньшую часть (33–40%) составляют больные с заболеваниями, входящими в группу органической

диспепсии (язвенной болезнью, опухолями желудка, хроническим панкреатитом и др.), а большую часть (60–67%) – пациенты с ФД [12, 20]. На долю больных с диспепсией приходится около 2–5% обращающихся за помощью к врачам общей практики [10, 19]. Среди всех предъявляемых гастроэнтерологических жалоб симптомы диспепсии составляют 20–40% [15].

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки – электр. почта arkalshep@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

В то же время целый ряд вопросов, связанных с клиническими аспектами ФД и важных для практикующих врачей, остаются недостаточно изученными. Противоречиво оценивается частота сочетания ФД с симптомами *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), хронической идиопатической тошнотой, *синдромом раздраженного кишечника* (СРК), недостаточно изучено влияние терапии прокинетики (в частности, итоприда гидрохлоридом) на отдельные симптомы диспепсии, а также на симптомы сопутствующих ГЭРБ и СРК. Это послужило авторам основанием для проведения собственных исследований.

Материал и методы исследования

В исследование вошли больные, которые соответствовали Римским критериям ФД III пересмотра (2006) [24]. Как известно, согласно этим критериям, ФД включает в себя 4 клинических симптома: боли в эпигастрии (иногда интерпретируемые пациентами как неприятные ощущения), чувство жжения в эпигастрии, ощущение переполнения в подложечной области после еды и раннее насыщение. При отборе больных обращалось внимание на то, чтобы диспептические жалобы отмечались у них в течение 3 последних месяцев и чтобы общая продолжительность симптомов диспепсии была не менее 6 мес. В зависимости от наличия в клинической картине заболевания тех или иных симптомов при постановке диагноза ФД выделялись два ее варианта: синдром боли в эпигастрии и постпрандиальный дистресс-синдром.

При этом в соответствии с Римскими критериями III наличие синдрома боли в эпигастрии устанавливалось в тех случаях, когда у больного по меньшей мере 1 раз в неделю отмечались умеренные или выраженные боли или чувство жжения в эпигастриальной области, которые не носили постоянного характера, были связаны с приемом пищи или появлялись натощак, не локализовались в других отделах живота, не уменьшались после дефекации и не сопровождалась признаками дисфункции желчного пузыря или сфинктера Одди.

В свою очередь, наличие постпрандиального дистресс-синдрома констатировалось в тех ситуациях, когда у больного по меньшей мере несколько раз в неделю после еды при приеме обычного объема пищи возникали чувство переполнения в эпигастрии или раннее насыщение.

Кроме того, оценивалась частота и других клинических симптомов, прежде включавшихся в синдром диспепсии, но в настоящее время рассматривающихся в рамках других гастроэнтерологических заболеваний (тошнота, отрыжка, изжога, регургитация), а также симптомов, входящих в синдром раздраженного кишечника (метеоризм, диарея, запоры, чередование запоров и диареи). Выраженность отмечавшихся клинических симп-

томов определялась с помощью балльной шкалы: оценка «0» означала отсутствие данного симптома, оценки «1», «2» и «3» — соответственно слабую, умеренную и значительную его выраженность.

Диагноз ФД, равно как и других сопутствующих функциональных расстройств *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), устанавливался на основании уже упоминавшегося соответствия жалоб больных Римским критериям III, а также с учетом отсутствия у больных изменений в клинических и биохимических анализах крови, органических изменений органов пищеварения при гастродуоденоскопии, колоноскопии и ультразвуковом исследовании брюшной полости и так называемых «симптомов тревоги» (лихорадки, признаков желудочно-кишечного кровотечения, немотивированного похудения и др.).

В исследование было включено 509 пациентов в возрасте от 18 до 83 лет с верифицированным диагнозом ФД. У 45 (8,5%) из них был выявлен синдром боли в эпигастрии, у 308 (60,8%) — постпрандиальный дистресс-синдром, у 156 (30,7%) — сочетание обоих вариантов ФД.

После установления диагноза больным назначали итоприда гидрохлорид в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед.

На фоне проводившейся терапии в динамике (соответственно через 1, 2, 3 и 4 нед лечения) фиксировали изменение общего состояния больных, их приверженность к лечению (частоту преждевременного прекращения приема препарата). Кроме того, после окончания терапии вновь определяли выраженность клинических симптомов в баллах. Продолжительность достигнутого эффекта оценивали через 1 и 2 нед после окончания лечения.

Результаты исследования

Исследование завершили в общей сложности 497 больных (203 мужчины и 294 женщины). Частота основных симптомов ФД (ощущение тяжести в подложечной области, раннее насыщение, боли и чувство жжения в эпигастрии) оказалась следующей.

Ощущение тяжести в подложечной области после еды отмечалось у 389 (76,4%) пациентов, при этом средняя интенсивность этого симптома составила $1,94 \pm 0,0503$ балла. Раннее насыщение наблюдалось у 277 (54,4%) больных, средняя интенсивность $1,36 \pm 0,0225$ балла. Боли в эпигастрии имелись у 201 (39,5%) пациента, их средняя интенсивность была сравнительно невысокой ($0,86 \pm 0,0500$ балла). Чувство жжения в эпигастриальной области испытывали 153 (30,1%) больных, его средняя интенсивность составила $0,62 \pm 0,0401$ балла.

У наблюдавшихся больных часто выявлялись и другие гастроэнтерологические жалобы: тош-

нота — 53,1% (ее средняя интенсивность оказалась равной $1,06 \pm 0,0483$ балла), изжога — 52,9% ($1,09 \pm 0,0523$ балла), жалобы на отрыжку и регургитацию — соответственно 65,7 и 13,2% ($1,46 \pm 0,0586$ и $0,23 \pm 0,0288$ балла), метеоризм — 60,4% ($1,41 \pm 0,0565$ балла), расстройства стула (запоры, диарея, чередование запоров и диареи) — 36,5% ($0,55 \pm 0,0435$ балла).

Спустя неделю после начала лечения 89,8% пациентов отметили улучшение состояния, причем у 3% из них жалобы исчезли полностью. Через 2 нед практически у всех пациентов (98,8%) наблюдалось дальнейшее улучшение состояния, при этом жалобы полностью отсутствовали у 10,5% больных. Через 3 нед дальнейшее улучшение достигнуто у 97,2%, а полное исчезновение жалоб — у 30% пациентов. В целом после окончания 4-недельного курса терапии жалобы отсутствовали у 199 из 429 больных (46,4%), значительное улучшение наступило у 205 (47,8%), незначительное — у 23 (5,4%).

Через 4 нед приема ганатона тяжесть в эпигастриальной области после еды полностью исчезла у 198 из 349 пациентов (56,7%), чувство раннего насыщения — у 202 из 277 (72,9%), боли в эпигастриальной области — у 150 из 201 (74,6%), чувство жжения в подложечной области — у 102 из 153 (66,7%), тошнота — у 224 из 269 (83,3%), изжога — у 178 из 268 (60,4%), отрыжка — у 160 из 333 (48,1%), регургитация (срыгивание) — у 59 из 67 (88,1%), метеоризм — у 170 из 311 (54,7%), расстройства стула (запоры, диарея, чередование диареи и запоров) — у 90 из 185 пациентов (48,7%).

В группе больных, у которых после лечения сохранялись жалобы, выраженность их значительно уменьшилась. Так, из 151 больного с сохранившимся ощущением тяжести после еды выраженность его у 9 пациентов оказалась умеренной, у остальных — слабой. Средняя интенсивность этого симптома уменьшилась с $1,94 \pm 0,0503$ до $0,32 \pm 0,0225$, т. е. на $1,62 \pm 0,0467$ балла; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,53–1,71, $p < 0,001$.

Из 75 больных, продолжавших жаловаться на чувство раннего насыщения, у 6 оно было умеренно, а у 68 — слабо выраженным. Средняя интенсивность данного симптома уменьшилась на фоне терапии ганатonom с $1,36 \pm 0,0527$ до $0,17 \pm 0,0187$, т. е. на $1,19 \pm 0,0503$ балла (95% ДИ 1,09–1,29, $p < 0,001$).

Из 51 больного с сохранившимися после лечения болями в эпигастрии у 7 они были умеренно, а у 44 — слабо выраженными. Их средняя интенсивность снизилась с $0,86 \pm 0,0500$ до $0,12 \pm 0,0162$, т. е. на $0,74 \pm 0,0458$ балла (95% ДИ 0,65–0,87, $p < 0,001$).

Чувство жжения в подложечной области сохранялось после лечения также у 51 пациен-

та. Его средняя интенсивность уменьшилась с $0,62 \pm 0,0401$ до $0,11 \pm 0,0144$ балла (соответственно на $0,51 \pm 0,0405$ балла; 95% ДИ 0,43–0,59, $p < 0,001$).

Из 45 больных, у которых оставались жалобы на тошноту, ее выраженность у 6 была умеренной, у 6 — слабой. Средняя интенсивность тошноты снизилась с $1,06 \pm 0,0483$ до $0,10 \pm 0,0152$, т. е. на $0,96 \pm 0,0465$ балла (95% ДИ 0,87–1,05, $p < 0,001$).

Изжога сохранялась у 90 пациентов, при этом у 10 она была умеренно выраженной, а у 80 — слабо выраженной. Ее средняя интенсивность уменьшилась с $1,09 \pm 0,0523$ до $0,20 \pm 0,0203$ — на $0,89 \pm 0,0480$ балла (95% ДИ 0,80–0,98, $p < 0,001$).

Жалобы на отрыжку оставались после лечения у 143 больных: у подавляющего большинства (131) она была слабо выраженной. Ее интенсивность снизилась в среднем с $1,46 \pm 0,0568$ до $0,31 \pm 0,0234$ — на $1,15 \pm 0,0455$ балла (95% ДИ 1,06–1,24, $p < 0,001$).

Регургитация (во всех случаях слабо выраженная) сохранялась после лечения у 8 пациентов, но ее средняя интенсивность уменьшилась с $0,23 \pm 0,0288$ до $0,02 \pm 0,0059$, т. е. на $0,21 \pm 0,0287$ балла (95% ДИ 0,16 – 0,27, $p < 0,02$).

Жалобы на метеоризм сохранились у 141 больного, причем у 23 он был умеренно и значительно выраженным, а у 118 — слабо выраженным. Его средняя интенсивность снизилась с $1,41 \pm 0,0565$ до $0,34 \pm 0,0472$ — соответственно на $1,07 \pm 0,0472$ балла (95% ДИ 0,98–1,17, $p < 0,001$).

Расстройства стула (запоры, диарея, чередование запоров и диареи) отмечались после лечения у 95 больных. В большинстве случаев (у 81 пациента) они были слабо выраженными. Средняя их интенсивность уменьшилась с $0,55 \pm 0,0435$ до $0,13 \pm 0,0148$, т. е. на $0,41 \pm 0,0376$ балла (95% ДИ 0,34–0,49, $p < 0,001$).

Эффект ганатона продолжался и после завершения 4-недельного курса терапии. При контрольном обследовании через 1 нед после окончания лечения жалобы отсутствовали у 64,7% больных, через 2 нед — у 72,3% пациентов.

Приверженность к лечению ганатonom оставалась высокой на протяжении всего курса терапии. Преждевременное прекращение приема препарата было отмечено лишь в 3,7% случаев. Побочных эффектов в ходе лечения отмечено не было.

Обсуждение результатов исследования

При анализе различных клинических симптомов обращала внимание высокая частота сочетания у одного и того же больного различных вариантов ФД (синдрома боли в эпигастрии и постпрандиального дистресс-синдрома), составившая 30,7%, а также высокая частота сочетания ФД с симптомами ГЭРБ и СРК.

Вопросы соотношения между ФД и ГЭРБ оцениваются в литературе неоднозначно. Как известно, в Римских критериях I изжога, рассматриваемая сейчас как ведущий клинический симптом ГЭРБ, вообще считалась одним из симптомов ФД [26]. В дальнейшем изжога была изъята из синдрома диспепсии, и отнесена к симптомам ГЭРБ, однако с указанием на нередкую возможность сочетания ГЭРБ и ФД [2, 25]. В последних Римских критериях III было подчеркнуто, что наличие ГЭРБ не исключает диагноза ФД, особенно если симптомы, свойственные синдрому боли в эпигастрии и постпрандиальному дистресс-синдрому, сохраняются после курса антисекреторной терапии [24]. Как показали собственные наблюдения, клинические симптомы сопутствующей ГЭРБ (изжога) отмечаются у 52,9% пациентов с ФД.

СРК часто фигурирует в перечне заболеваний, которые следует дифференцировать с ФД [16]. Учитывая, что клиническая картина СРК существенно отличается от таковой при ФД (прежде всего обязательным наличием нарушений функции кишечника в виде запоров, диареи или чередования запоров и диареи) правильное говорить о сочетании между собой этих двух распространенных функциональных заболеваний. Частота сопутствующего СРК у больных ФД колеблется, по разным данным, от 13 до 45% [2, 5, 7, 18, 25, 33]. Такие большие расхождения объясняются тем, что авторы в своих исследованиях использовали различные критерии при постановке диагноза ФД (только боли в эпигастрии, боли в подложечной области, изжогу и срыгивание, боли в эпигастрии, тошноту и чувство переполнения и т. д.) и диагноза СРК (критерии Маннинга, Римские критерии I, Римские критерии II и т. д.). Но даже с учетом возможных поправок частота сочетания ФД и СРК оказывается очень высокой. В наших наблюдениях кишечные симптомы, свойственные СРК, в частности метеоризм и расстройство стула, наблюдались соответственно у 54,7 и 36,5% больных ФД.

Столь высокий процент сочетания ФД и СРК объясняется, по-видимому, общностью патогенетических звеньев обоих заболеваний. Показано, например, что у пациентов с СРК имеется повышенная висцеральная чувствительность по отношению к растяжению не только кишечника, но и желудка [30, 34]. Кроме того, установлено, что у 30% больных с СРК (особенно при варианте с преобладанием запоров) отмечается замедление эвакуации из желудка [8, 31].

Как известно, в Римских критериях II тошнота упоминалась в ряду других симптомов ФД. В Римских критериях III она вынесена в самостоятельную рубрику («хроническая идиопатическая тошнота»). Согласно результатам наших наблюдений, правомерность такого выделения вызывает определенные сомнения, учитывая обнаруженную

очень высокую частоту выявления сопутствующей тошноты у больных ФД (53,1%), которая особенно характерна для пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом.

Как было показано в различных исследованиях, важную роль в патогенезе ФД играют расстройства двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки: нарушение аккомодации, замедление опорожнения желудка, расстройства антродуоденальной координации и др. [6, 22]. Это послужило основанием для изучения влияния прокинетики (препаратов, стимулирующих моторику желудочно-кишечного тракта) в лечении таких пациентов. Мета-анализ 14 исследований, включавших 1053 больных ФД, свидетельствовал о высокой эффективности прокинетики в лечении этого заболевания (61%), значительно превышавшей эффективность плацебо (41%). Показатель NNT при применении прокинетики оказался равным 4 [17].

Стимулирующее действие на моторику ЖКТ могут оказывать лекарственные препараты различных фармакологических групп: агонисты холинергических рецепторов (карбахолин, бетанехол, физостигмин), антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон), агонисты 5-HT₄-рецепторов (цизаприд, тегасерод), агонисты мотилиновых рецепторов (эритромицин), и др. Однако ряд препаратов (карбахолин, физостигмин) не применяется из-за выраженных побочных реакций, эффективность других (антагонисты мотилиновых рецепторов) нуждается в дальнейшем изучении.

Кроме того, целесообразность использования некоторых прокинетических лекарственных средств в последние годы пересмотрена. Так, агонист 5-HT₄-рецепторов цизаприд, прежде широко назначавшийся при лечении ФД, в настоящее время не применяется из-за обнаруженных серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала Q–T, опасные желудочковые аритмии) [28]. Тегасерод, также продемонстрировавший способность улучшать аккомодацию желудка и стимулировать его эвакуаторную функцию при ФД [23, 29], в марте 2007 г. был изъят из обращения на фармацевтическом рынке США из-за повышения на фоне его приема риска развития острого инфаркта миокарда.

По существу, в качестве прокинетических препаратов сегодня широко применяются лишь антагонисты допаминовых рецепторов и препарат с комбинированным механизмом действия ганатон (итоприда гидрохлорид).

Эффективность метоклопрамида и домперидона при ФД подтверждается целым рядом исследований (в том числе метааналитических) [32]. В то же время метоклопрамид используется в клинической практике все реже и реже, что свя-

зано с его серьезными побочными проявлениями. Наиболее значимыми из них, встречающимися в 25–30% случаев после его применения (особенно в педиатрии, у лиц пожилого и старческого возраста), служат экстрапирамидные нарушения (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы), нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, депрессия и др.), а также гормональные расстройства (гиперпролактинемия, галакторея, нарушения менструального цикла, гинекомастия) [14]. При назначении домперидона приведенные побочные явления встречаются не столь часто и выражены в меньшей степени [4].

Новый прокинетики с комбинированным механизмом действия ганатон является одновременно антагонистом допаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активизирует освобождение ацетилхолина и препятствует его деградации. Как продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях, итоприда гидрохлорид усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение. Кроме того, он обладает противорвотным эффектом, который реализуется благодаря взаимодействию с D_2 -допаминовыми хеморецепторами триггерной зоны.

Результаты крупного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования по изучению применения итоприда гидрохлорида при ФД свидетельствовали о том, что через 8 нед лечения клинические симптомы диспепсии полностью исчезли или значительно уменьшились у 57, 59 и 64% больных, получавших препарат соответственно в дозах 50, 100 и 200 мг 3 раза в день, что достоверно превышало эффект плацебо (41%) [11].

В слепом рандомизированном сравнительном исследовании положительные результаты были отмечены у 81% больных ФД, получавших итоприда гидрохлорид, и у 70% пациентов, получавших домперидон [21]. Более высокой оказалась эффективность итоприда гидрохлорида и в сравнении с метоклопрамидом [13].

В сравнительном рандомизированном двойном-слепом исследовании при приеме больными ФД в течение 2 нед итоприда гидрохлорида (50 мг 3 раза в сутки) отличные и хорошие результаты зарегистрированы в достоверно большем числе случаев (93,3%), чем при назначении агониста

5-НТ₄-рецепторов мозаприда в дозе 5 мг 3 раза в сутки (63,3%) [3].

В Японии, где итоприда гидрохлорид применяется с 1995 г., был проведен ряд открытых клинических исследований, в которых этот препарат применялся в течение 2–4 нед в стандартной дозе (50 мг 3 раза в сутки) у больных хроническим гастритом, предъявлявших жалобы на тяжесть в подложечной области, раннее насыщение и тошноту. Клиническое улучшение при этом было достигнуто в 66,7–80% случаев.

Проведенные исследования подтвердили безопасность итоприда гидрохлорида [9]. Более чем у 10 млн больных не выявлено ни одного случая удлинения интервала Q–T. При назначении препарата в обычных терапевтических дозах повышение уровня пролактина в крови встречается редко.

Нашими наблюдениями также доказана высокая эффективность ганатона при лечении больных ФД. Препарат способствовал полному исчезновению диспептических жалоб у 46,6% больных и значительному уменьшению их выраженности у 47,8% пациентов. Важно, что положительная динамика касалась не только непосредственно диспептических симптомов (ощущения тяжести в подложечной области, раннего насыщения, болей и чувства жжения в эпигастрии), но и симптомов других заболеваний, часто сопутствующих функциональной диспепсии (ГЭРБ, СРК, хронической идиопатической тошноты). В будущем это может расширить показания к применению рассматриваемого перспективного препарата.

Выводы

1. Функциональная диспепсия сравнительно редко протекает как изолированное заболевание. В клинической практике отмечается ее частое сочетание с идиопатической хронической тошнотой, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, синдромом раздраженного кишечника.

2. Применение ганатона (итоприда гидрохлорида) в течение 4 нед способствует полному исчезновению жалоб у 46,6% пациентов с функциональной диспепсией и значительному уменьшению их выраженности у 47,8% больных.

3. Терапия ганатоном (итоприда гидрохлоридом) характеризуется высокой приверженностью больных к лечению и отсутствием серьезных побочных эффектов.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К. и др. Рекомендации по обследованию и лечению больных с синдромом диспепсии. — М., 2000. — С. 1–7.
2. Agreus L., Svardisudd K., Nyren O. et al. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap

and lack of stability over time // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 109. — P. 671–680.

3. Amarapurkar D.N., Rank P. Randomized, double-blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) and mosapride citrate in the management of functional dyspepsia // J. Indian Med. Assoc. — 2004. — Vol. 102. — P. 735–760.

4. *Brogden R., Carmine A., Heel R.* et al. Domperidone. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as antiemetic // *Drugs*. — 1982. — Vol. 24. — P. 360–400.
5. *Caballero-Plasencia A.M., Sofos-Kantoyannis S., Valenzuela-Barraco M.* et al. Irritable bowel syndrome in patients with dyspepsia: a community-based study in southern Europe // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1999. — Vol. 11. — P. 517–522.
6. *Corsetti M., Tack J.* Mechanisms of functional dyspepsia and its relation to IBS // *Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment* / Eds. *M. Camilleri, M.C. Spiller*. — London: W.B. Saunders, 2002. — P. 117–126.
7. *Crean G.P., Holden R.J., Knill-Jones R.P.* et al. A database on dyspepsia // *Gut*. — 1994. — Vol. 35. — P. 191–202.
8. *Evans P.R., Bak Y.T., Shuter B.* et al. Gastroparesis and small bowel dysmotility in irritable bowel syndrome // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — Vol. 42. — P. 2087–2093.
9. Ganaton Post Marketing Surveillance Study Group // *Gastroenterology Today*. — 2004. — Vol. 8. — P. 1–8.
10. *Holtmann G., Talley N.J.* Clinician's manual on managing dyspepsia. — London: Life Science Communications, 2000. — 88 p.
11. *Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T.* et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 832–840.
12. *Hotz J.* Das Reizmagen-Syndrom. Nicht-ulzeröse Dyspepsie (NUD). — Gastro-Liga. — Frankfurt (Main), 2000. — 55 s.
13. *Kanath S.* Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride and metaclopramide in patients with non-ulcer dyspepsia // *JAMA India*. — 2003. — Vol. 2. — P. 95–98.
14. *Karamanolis G., Tack J.* Promotility medications — now and in the future // *Dig. Dis.* — 2006. — Vol. 24. — P. 297–307.
15. *Knill-Jones R.P.* Geographical differences in the prevalence of dyspepsia // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1991 — Vol. 26. (suppl. 182). — P. 17–24.
16. *McQuaid K.R.* Dyspepsia // *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* / Eds. *M. Feldman* et al. — 7th ed. — Philadelphia—London—Toronto—Montreal—Sydney—Tokyo, 2002. — P. 102–118.
17. *Moayyedi P., Soo S., Deeks J.* et al. Systemic review: Antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1215–1227.
18. *Perri F., Clemente R., Vesta V.* et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of *Helicobacter pylori* infection and delayed gastric emptying // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 2082–2088.
19. *Peura D.* Meeting expectations in FD: clinical and regulatory objectives. Clinician's viewpoint // *Functional dyspepsia: current evidence and cutting edge outcomes*. — Abstract book. — Montreal, 2005. — P. 16–18.
20. *Richter R.* Stress and psychological and environment factors in functional dyspepsia // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1991 — Vol. 26. (suppl. 182). — P. 40–46.
21. *Sawant P., Das H.S., Desai N.* et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia // *JAPI*. — 2004. — Vol. 52. — P. 626–628.
22. *Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A.* et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia // *Gastroenterology*. — 1996. — Vol. 110. — P. 1036–1042.
23. *Tack J.* New therapeutic targets for FD: what, how and whom? // *Functional dyspepsia: current evidence and cutting edge outcomes*. — Abstract book. — Montreal, 2005. — P. 22–24.
24. *Tack J., Talley N.J., Camilleri M.* et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130. — P. 1466–1479.
25. *Talley N.J., Zinsmeister A.R., Schleck C.D.* et al. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study // *Gastroenterology*. — 1992. — Vol. 102. — P. 1259–1268.
26. *Talley N.J.* and the working team for functional gastroduodenal disorders. Functional gastroduodenal disorders // *The functional gastrointestinal disorders*. — Boston—N.-Y.—Toronto—London, 1994. — P. 71–113.
27. *Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C.* et al. Functional gastroduodenal disorders // *Rome II. The Functional Gastrointestinal Disorders* / Ed. *D.A. Drossman*. — 2nd ed. — Allen Press, 2000. — P. 299–350.
28. *Tonini M., de Ponti F., di Nucci A., Crema F.* Review article: cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 13. — P. 1585–1591.
29. *Tonini M., Pace F.* Drugs acting on serotonin receptors for the treatment of functional GI disorders // *Gastrointestinal pharmacology and therapeutics* / Eds. *C. Scarpignato, F. di Mario*. — Basel: Karger, 2006. — P. 96–113.
30. *Trimble K.C., Farouk R., Pryde S.F.* et al. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific. // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 1607–1613.
31. *Van Wijk H.J., Smout A.J., Akkermans L.M.* Gastric emptying and dyspeptic symptoms in the irritable bowel syndrome // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1992. — Vol. 27. — P. 99–102.
32. *Veldhuyzen van Zanten S.J., Jones M.J., Verlinden M., Talley N.J.* Efficacy of cisapride and domperidone in functional dyspepsia: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 689–696.
33. *Whitehead W.E.* Functional bowel disorders: are they independent diagnoses? // *Neurogastroenterology* / Ed. *E. Corazziari*. — Berlin: W. de Gruyter, 1996. — P. 65–74.
34. *Zigheboim J., Talley N.J., Phillips S.F.* et al. Visceral perception in irritable bowel syndrome. Rectal and gastric responses to distension and serotonin type 3 antagonism // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 819–827.

УДК 615.243.4.035

Эффективность применения альгинатов в лечении изжоги у беременных

Е.В. Онучина¹, Э.А. Горобец², А.А. Рожанский², В.В. Цуканов³¹Иркутский государственный медицинский университет,²МУЗ клиническая больница № 12, Иркутск,³НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск)

Efficacy of application of alginates in treatment of a heartburn at pregnant women

E.V. Onuchina, E.A. Gorobets, A.A. Rozhansky, V.V. Tsukanov

Цель исследования. Оценить частоту, факторы возникновения изжоги у беременных, определить тактику медикаментозного лечения альгинатами.

Материал и методы. У 110 беременных женщин с помощью шкалы Ликерта оценивали частоту и выраженность изжоги, проводили антропометрию и при наличии изжоги эзофагогастродуоденоскопию.

Результаты. Общая частота симптома изжоги в исследуемой группе составила 56,4%. Еженедельная изжога выявлена у каждой второй беременной (49,1%). Наибольшее влияние на ее развитие оказали: наличие изжоги до беременности, избыточная масса тела или ожирение до и во время беременности, наличие родственников, страдающих изжогой, наличие изжоги в предыдущую беременность, курение до беременности. Частота и выраженность изжоги без медикаментозной коррекции нарастали по мере увеличения сроков беременности. На фоне приема Гевискона форте в дозе 10 мл/сут в режиме по требованию к 4-й неделе исследования наблюдали достоверное снижение общей частоты и выраженности изжоги, полное купирование еженедельной, ежедневной и ночной изжоги.

Выводы. Изжога служит частым симптомом при беременности, для ее лечения может быть успешно использован препарат альгиновой кислоты.

Ключевые слова: симптом изжоги, беременность, альгинаты, Гевискон форте.

Aim of investigation. To estimate frequency, factors of development of heartburn at pregnant women, to determine approach of pharmaceutical treatment by alginates.

Material and methods. At 110 pregnant women frequency and severity of heartburn were estimated by Likert scale, anthropometry and esophagogastroduodenoscopy at presence of heartburn were carried out.

Results. General frequency of symptom of heartburn in studied group was 56,4%. The weekly heartburn was revealed at every other pregnant woman (49,1%). The greatest effect on its development had: presence of heartburn prior pregnancy, excessive body weight or obesity before and during pregnancy, presence of the relatives having heartburn, presence of heartburn during previous pregnancy, smoking before pregnancy. Frequency and severity of heartburn without pharmacological correction grew along with gestation term. On a background of Gaviscon forte treatment 10 ml/day in on-demand mode by the 4-th week of the study significant decrease of total frequency and severity of heartburn, complete relief of weekly, daily and night heartburn was observed.

Conclusion. The heartburn is a frequent symptom at pregnancy, alginic acid drug can be successfully utilised for its treatment.

Key words: symptom of heartburn, pregnancy, alginates, Gaviscon-forte.

Изжогу относят к категории мучительных (неприятных, тягостных) симптомов [17]. Ее появление у беременных считают временным, исчезающим после родов состоянием, не требующим внимания. Однако исследования последних лет показывают, что изжогу в период беременности следует рассматривать не только как симптом, значительно снижающий качество жизни, но и как предиктор развития *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) в будущем. Причем, чем больше беременностей, тем этот риск выше. Так, по данным S. Vog и соавт., при наличии изжоги хотя бы в одну из беременностей вероятность последующего развития ГЭРБ составляет 17,7%, в течение двух беременностей и более — 36,1% [2]. Работы, посвященные проблеме изжоги при беременности немногочисленны. Факторы риска ее возникновения дискуссионны. Купирование изжоги у беременных весьма затруднительно. Меры по изменению питания и образа жизни малоуспешны [3]. Данные по безопасности антацидов, H_2 -гистаминоблокаторов и ингибиторов протонной помпы, особенно в первый триместр, противоречивы [6, 8, 10].

Цель исследования: оценить частоту симптома изжоги у беременных; определить факторы, влияющие на ее возникновение; исследовать возможность купирования изжоги применением альгинатного препарата — Гевискон форте.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 110 беременных, наблюдавшихся последовательно в женской консультации МУЗ КБ № 1 (36 из них находились в первом триместре беременности, 38 — во втором, 36 — в третьем). В ходе исследования оценивали частоту и выраженность изжоги по 5-балльной шкале Likert: 0 — симптом отсутствует, 1 — незначительно выраженный, 2 — умеренно выраженный, 3 — резко выраженный, 4 — крайне беспокоит. Указанные проявления фиксировали исходно и на 4-й неделе исследования. Всем беременным проводили антропометрию, а также выявляли антропометрические данные до беременности. Беременным с изжогой выполняли *эзофагогастродуоденоскопию* (ЭГДС).

На втором этапе в продольном, открытом, рандомизированном исследовании изучали эффективность применения альгинатного препарата Гевискон форте в течение 4 нед в дозе 10 мл/сут в режиме по требованию для купирования изжоги. Гевискон форте — суспензия, 10 мл которой содержат активного вещества: натрия альгината — 1000 мг и калия гидрокарбоната — 200 мг. В соответствии с этическими требованиями Хельсинской декларации перед началом исследования все пациентки подписали информированное согласие. Методом «закрытых конвертов» беременные с изжогой

были разделены на две группы. Беременные первой группы при возникновении изжоги принимали Гевискон форте в дозе 10 мл/сут, у беременных контрольной группы медикаментозная коррекция изжоги не проводилась. Завершили исследование все 62 беременные с изжогой.

Результаты исследования представлены в виде среднего $\pm$ квадратичного отклонения для непрерывных переменных, частот и процентных долей — для категориальных данных. Сравнение средних значений анализируемых показателей проводили с помощью U-критерия Манна—Уитни, категориальных показателей — χ^2 -теста. В модели логистической регрессии определяли *отношение шансов* (ОШ) и *доверительный интервал* (ДИ). Для оценки эффективности вмешательств рассчитывали ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного благоприятного результата). Статистическую обработку выполняли с применением прикладных программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 6.0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Общая частота изжоги среди беременных составила 56,4%, еженедельной — 49,1%. Средний срок ее появления соответствовал $9,9 \pm 8,8$ неделям беременности, частота и выраженность нарастали по мере увеличения сроков беременности. Если среди беременных, находящихся в первом триместре, изжогу выявили в 41,7% случаев, во втором — в 55,3%, то в третьем — в 72,2% ($p_{1-3} = 0,009$). Установлена средней силы корреляционная связь ($r = 0,49$, $p = 0,0001$) между сроком беременности и выраженностью изжоги.

В зависимости от наличия или отсутствия изжоги беременные были разделены на две группы (табл. 1). Группы оказались сопоставимыми по возрасту, росту, массе тела и сроку беременности. В модели логистической регрессии рассчитывался вклад ряда независимых факторов в развитие изжоги. Наибольшее влияние оказали: наличие изжоги до беременности, ОШ 7,0 (95% ДИ: 2,6–7,9), $p = 0,00001$; наличие до беременности избыточной массы тела — *индекс массы тела* (ИМТ) от 25 до 29 кг/м², ОШ 3,4 (95% ДИ: 1,2–5,8), $p = 0,007$ или ожирения (ИМТ 30 кг/м² и более), ОШ 3,5 (95% ДИ: 0,2–6,6), $p = 0,03$; наличие в период текущей беременности избыточной массы тела (ИМТ от 25 до 29 кг/м²), ОШ 3,4 (95% ДИ: 1,0–5,6), $p = 0,004$ или ожирения (ИМТ 30 кг/м² и более), ОШ 3,5 (95% ДИ: 0,2–6,6), $p = 0,03$; наличие родственников, страдающих изжогой, ОШ 3,1 (95% ДИ: 0,7–5,5), $p = 0,009$; наличие изжоги в предыдущую беременность, ОШ 3,0 (95% ДИ: 1,0–5,9), $p = 0,042$; куре-

Таблица 1

Клиническая характеристика беременных с изжогой и без изжоги

Показатель	1. Беременные с изжогой (n=62)	2. Беременные без изжоги (n=48)	Достоверность различий, P_{1-2}
Возраст, лет	25,6±4,1	25,9±4,2	0,707
Срок беременности	19,9±10,5	20,7±10,4	0,691
Рост, см	167,7±6,9	165,2±5,7	0,055
Масса тела, кг	66,3±7,9	63,6±6,9	0,063
ИМТ, кг/м ²	25,3±3,4	23,7±3,9	0,024
ИМТ до беременности, абс. число/%:			
от 25 до 29 кг/м ²	25/40,3	8/16,7	0,007
от 30 кг/м ²	15/24,2	4/8,3	0,029
ИМТ во время беременности, абс. число/%:			
от 25 до 29 кг/м ²	31/50,0	11/22,9	0,004
от 30 кг/м ²	15/24,2	4/8,3	0,029
Изжога до беременности, абс. число/%	31/50,0	6/12,5	0,00001
Беременность по счету первая—повторная, абс. число/%	36/58,1—26/41,9	28/58,3—20/41,7	0,947
Изжога в период предыдущей беременности, абс. число/%	16/25,8	6/12,5	0,042
Курили до беременности, абс. число/%	26/41,9	14/29,2	0,036
Регулярно употребляли алкоголь до беременности, абс. число/%	5/8,1	1/2,1	0,171
Родственники с изжогой, абс. число/%	26/41,9	9/18,8	0,009

ние до беременности, ОШ 2,4 (95% ДИ: 0,1—4,7), $p=0,036$. На возникновение изжоги не влияли число предыдущих беременностей, возраст беременной, регулярное потребление алкоголя до беременности.

При проведении ЭГДС во всех случаях изжоги изменения слизистой оболочки пищевода отсутствовали. У 5 беременных визуализировалась недостаточность кардии, у 2 — грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Поскольку при отсутствии изжоги эндоскопическое исследование не проводилось, сравнение указанных показателей в группах с изжогой и без нее не представляется возможным.

На втором этапе исследования беременные с изжогой были рандомизированы на две равные по численности группы, сопоставимые по возрасту ($p=0,8$), ИМТ ($p=0,8$) и сроку беременности ($p=0,9$). Исходная оценка встречаемости и выраженности изжоги не обнаружила статистически значимых различий между группами. К 28-му дню исследования в группе, принимавшей Гевискон форте, изжога полностью исчезла у 90,3% беременных ($p=0,00001$). В контрольной группе частота изжоги осталась прежней. В группе беременных, получавших Гевискон форте, выявили достоверное снижение общей частоты и выраженности изжоги, полное купирование еженедельной, ежедневной и ночной изжоги (табл. 2), в то время как в группе

контроля при отсутствии лечения наблюдали достоверное увеличение частоты еженедельной изжоги и тенденцию к увеличению частоты ежедневной и ночной изжоги. Показателем, позволяющим оценить истинный клинический эффект лечебного вмешательства, является ЧБНЛ. Его низкие значения — 1,11 (95% ДИ: 0,09—1,25, $p=0,00001$) при сравнении основной и контрольной групп позволили установить явные преимущества Гевискона форте для купирования изжоги у беременных.

Обсуждение результатов исследования

Распространенность изжоги у беременных колеблется в пределах от 30 до 50% [15]. Обнаруженная в нашем исследовании общая частота изжоги оказалась более высокой, а частота еженедельной изжоги соответствовала таковой, приводимой в литературе. Противоречивой проблемой является связь изжоги со сроками беременности. По данным Е. Реу и соавт., изжога одинаково часто встречалась во все три триместра [14]. По наблюдениям S.W. Lindow и соавт., ее наибольшая распространенность была отмечена во втором триместре [9]. Полученные нами результаты по первым двум триместрам были выше, а по третьему — аналогичны данным J.M. Marrero и соавт. [12].

Таблица 2

Динамика симптома изжоги у беременных на 4-й неделе исследования

Показатель	Гевискон (n=31)		Без Гевискона (n=31)		Достоверность различий
	Исходно (1)	На 4-й неделе (2)	Исходно (3)	На 4-й неделе (4)	
Общая частота изжоги, абс. число/%	31/100	3/9,7	31/100	31/100	$p_{1-2}=0,00001$ $p_{3-4}=1,0$ $p_{2-4}=0,00001$
Выраженность изжоги	3,2±0,9	1,1±0,4	3,1±0,9	3,4±1,0	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{3-4}=0,385$ $p_{2-4}=0,0001$
Еженедельная изжога, абс. число/%	27/87,1	0/0	27/87,1	31/100	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{3-4}=0,039$ $p_{2-4}=0,0001$
Ежедневная изжога, абс. число/%	12/38,7	0/0	10/32,3	12/38,7	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{3-4}=0,596$ $p_{2-4}=0,0001$
Ночная изжога, абс. число/%	4/12,9	0/0	4/12,9	8/25,8	$p_{1-2}=0,039$ $p_{3-4}=0,199$ $p_{2-4}=0,002$

Механизм развития изжоги при беременности до конца не ясен. Предполагается воздействие прогестерона на тонус нижнего пищеводного сфинктера, амплитуду перистальтических волн, а также рост внутрибрюшного давления из-за изменения размеров матки с плодом [1, 5, 7].

Сообщения о факторах риска возникновения изжоги у беременных в современной литературе немногочисленны. Е. Rey и соавт. в качестве таковых отметили предшествующие беременности, случаи появления изжоги и увеличение массы тела в течение беременности. J.M. Margero и соавт., признавая роль первого фактора, а также значение числа беременностей и возраста беременной, отрицают влияние величины ИМТ и его роста во время беременности на возникновения изжоги. S. Vog и соавт. установили, что употребление спиртных напитков и курение не влияли на возможность развития изжоги у беременных. Однако с этим выводом трудно согласиться. Известно, что курение, снижая тонус нижнего пищеводного сфинктера и продукцию бикарбонатов слюны, повышает частоту и выраженность кислотного рефлюкса, нарушает клиренс пищевода [4]. При ожирении увеличивается внутрибрюшное давление, что способствует желудочно-пищеводному рефлюксу [13].

Анализируя способы купирования изжоги, мы обнаружили, что у 24,2% беременных она проходила самостоятельно, у 37,1% — после приема любой жидкости, у 11,3% — после приема соды. Препараты для купирования изжоги использовали менее трети из них (27,4%). При этом в 82,4% случаев беременные принимали антациды, в 17,6% — альгинаты. Антациды традиционно относят к препаратам низкого риска при беременности [5].

В то же время избыточное потребление беременными входящего в их состав кальция карбоната способно привести к развитию молочно-щелочного синдрома Бернетта, анемии и запоров. Кроме того, обусловленные длительным применением антацидов гипералюминемия и гипермагниемия могут привести к возникновению как у матери, так и у плода нейротоксического эффекта, остеодистрофии, нефролитиаза, гипотонии и респираторного дистресс-синдрома [10, 15, 16].

Альгинатный препарат Гевискон форте, образуя устойчивый невсасывающийся барьер в желудке, препятствующий попаданию в пищевод рефлюксата, не оказывает системного действия на организм матери и плода [11]. В открытом многоцентровом исследовании S.W. Lindow и соавт. установлена безопасность и высокая эффективность его применения для купирования изжоги во все сроки беременности. Однако, как оказалось, в обычной клинической практике Гевискон до сих пор назначают крайне редко. Полученные нами данные подтвердили высокую эффективность Гевискона форте для устранения изжоги при беременности. Побочных реакций за весь период исследования не зарегистрировано. Препарат хорошо переносился. Беременные отметили его приятный вкус.

Выводы

1. Обнаружена высокая частота изжоги при беременности. Еженедельная изжога выявлена у каждой второй беременной (49,1%).

2. Развитию изжоги при беременности способствуют следующие факторы: наличие изжоги до беременности, избыточная масса тела или

ожирение до и во время беременности, наличие родственников, страдающих изжогой, наличие изжоги в предыдущую беременность, курение до беременности.

3. Частота и выраженность рассматриваемого симптома без лечения нарастали по мере уве-

личения сроков беременности. На фоне приема Гевискона форте к 4-й неделе исследования наблюдалось достоверное снижение общей частоты и выраженности изжоги, полное купирование еженедельной, ежедневной и ночной изжоги.

Список литературы

1. Anton C., Anton E., Drug V.L., Stanciu C. Hormonal influence on gastrointestinal reflux during pregnancy // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. — 2003. — Vol. 107. — P. 798–801.
2. Bor S., Kitapcioglu G., Dettmar P., Baxter T. Association of heartburn pregnancy with the risk of gastroesophageal reflux disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 5. — P. 1035–1039.
3. Dowsell T., Neilson J.P. Interventions for heartburn in pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. — 2008. Oct. 8; (4):CD007065.
4. Eslick G.D., Talley N.J. Gastroesophageal reflux disease (GERD): risk factors, and impact on quality of life—a population-based study // J. Clin. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 43. — P. 111–117.
5. Fil S., Malfertheiner M., Costa S.D., Monkemuller K. Handling of the gastroesophageal reflux disease (GERD) during pregnancy—a review // Z. Geburtshilfe Neonatol. — 2007. — Vol. 211. — P. 215–223.
6. Gill S.K., O'Brien L., Einarson T.R., Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104. — P. 1541–1545.
7. Hatlebakk J.G. Treatment of gastroesophageal reflux in pregnant women // Tidsskr. Nor. Laegeforen. — 2004. — Vol. 124. — P. 797–798.
8. Keller J., Frederking D., Lauer P. The spectrum and treatment of gastrointestinal disorders during pregnancy // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 5. — P. 430–433.
9. Lindow S.W., Regnell P., Sykes J., Little S. An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy // Int. J. Clin. Pract. — 2003. — Vol. 3. — P. 175–179.
10. Mahadevan U., Kane S. American gastroenterological association institute medical position statement on the use of gastrointestinal medications in pregnancy // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 131. — P. 278–282.
11. Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A., Jacoby H.I. Review article: alginate-raft formulation in the treatment of heartburn and acid reflux // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14. — P. 669–690.
12. Marrero J.M., Goggin P.M., de Caestecker J.S. et al. Determinants of pregnancy heartburn // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1992. — Vol. 99. — P. 731–734.
13. Nocon M., Labenz J., Jaspersen D. et al. Association of body mass index with heartburn, regurgitation and esophagitis: results of the progression of gastroesophageal reflux disease study // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 22. — P. 1728–1731.
14. Rey E., Rodriguez-Artalejo F., Herraiz M.A. et al. Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102. — P. 2395–2400.
15. Richter J.E. Review article: the management of heartburn in pregnancy // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 22. — P. 749–757.
16. Tytgat G.N., Heading R.C., Muller-Lissner S. et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 18. — P. 291–301.
17. Vakil N., van Zanten S., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900–1920.

УДК [616.36-002.12:578.891]-07:616.155.32-07

Клиническое значение динамического определения уровня вирусной нагрузки в крови у пациентов с естественным течением хронической HBV-моноинфекции

С.А. Шутько¹, К.Р. Дудина¹, О.О. Знойко¹, Е.А. Климова¹, В.И. Каширин²,
Д.С. Чешик², Н.Д. Ющук¹

¹ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрав»,
кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии,

²Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы)

Clinical value of dynamic testing of viral load level in blood at patients with natural course of chronic HBV-monoinfection

S.A. Shutko, K.R. Dudina, O.O. Znoyko, Ye.A. Klimova, V.I. Kashirin,
D.S. Cheshik, N.D. Yushchuk

Цель исследования. Определить клиническое значение уровня вирусной нагрузки (УВН) HBV в крови у пациентов с естественным течением хронической HBV-моноинфекции.

Материал и методы. Обследовано 149 пациентов. Среди них 68 (45,6%) женщин и 81 (54,4%) мужчина в возрасте от 16 лет до 71 года. Молекулярно-биологическое исследование на наличие в крови ДНК вируса гепатита В проводилось трехкратно с интервалом в 6 мес методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме «реального времени» (чувствительность метода 10^3 копий/мл).

Результаты. При проведении трехкратного комплексного обследования было выделено 20% неактивных носителей HBsAg. При однократном ПЦР-исследовании у большинства (59,5%) пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ) ДНК HBV в крови не определялась, в то время как при двукратном и трехкратном исследовании число больных с неопределяемым уровнем ДНК HBV заметно сократилось (41 и 12,5% соответственно). Анализ показал, что у больных ХГВ существует прямая корреляционная зависимость между активностью аланинаминотрансферазы (АлАТ) и УВН ДНК HBV ($r=0,385$, $p=0,008$). Лишь в 9% случаев регистрировался постоянно высокий УВН, преимущественно на фоне повышенной активности АлАТ. У 21,7% пациентов с естественным течением хронической HBV-моно-

Aim of investigation. To determine clinical value of viral load level (VLL) of HBV in blood at patients with natural course of chronic HBV-monoinfection.

Material and methods. Overall 149 patients were investigated. Of them 68 (45,6%) were women and 81 man (54,4%) in the age of 16 to 71 years. Molecular-biological analysis for the presence of hepatitis B virus DNA in blood was carried out three times with 6 months intervals by polymerase chain reaction (PCR) method in a «real time» mode (test-sensitivity 10^3 copies/ml).

Results. At triple complex investigation 20% of HBsAg inactive carriers have been selected. At a single PCR – test at the majority (59,5%) of patients with chronic hepatitis B (CHB) no HBV DNA was determined in a blood, while at two-times and triple study the number of patients with not determined HBV DNA level reduced apparently (41 and 12,5% respectively). Analysis has indicated, that CHB patients have direct correlation between alanine transaminases (ALT) activity and HBV DNA VLL ($r=0,385$, $p=0,008$). Only in 9% of cases constantly high VLL was registered, mainly, on a background of elevated activity of ALT. The progressing form of CHB has been diagnosed in 21,7% of patients with natural course of chronic HBV-monoinfection for this they have been recognized as candidates for antiviral therapy.

Conclusions. In original study the direct correlation between parameters of HBV VLL and ALT activity at

Шутько Светлана Анатольевна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГОУ ВПО «МГМСУ Росздрав»; контактная информация для переписки — svetadindyayeva@yandex.ru; 125367, г. Москва, Волоколамское ш., д. 63, ИКБ №1

инфекции была диагностирована прогрессирующая форма ХГВ, в связи с чем они были признаны кандидатами для назначения противовирусной терапии.

Выводы. В проведенном исследовании выявлена прямая корреляционная зависимость между показателями УВН HBV и активностью АлАТ у пациентов с естественным течением хронической HBV-моноинфекции. Только комплексное динамическое обследование таких больных поможет выделить абсолютных кандидатов для назначения противовирусной терапии и определить долю неактивных носителей HBsAg.

Ключевые слова: ДНК HBV в крови, хронический гепатит В, уровень вирусной нагрузки.

В настоящее время продолжается активное изучение молекулярной биологии HBV-инфекции и ее связи с клиническими характеристиками основных вариантов течения *хронического гепатита В* (ХГВ). Появление методов генодиагностики позволило улучшить диагностику хронического вирусного гепатита В и выделять хроническую HBV-инфекцию с высокой и низкой репликативной активностью. В прошлом уровень виремии ДНК HBV 10^5 копий/мл являлся пределом чувствительности неамплификационных методов (гибридизация). Пациенты с уровнем ДНК HBV в крови менее 10^5 копий/мл считались ДНК HBV-негативными и при наличии постоянно нормальной активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) считались неактивными носителями HBsAg [1].

С внедрением в практику амплификационных методов выявления ДНК (чувствительность большинства коммерческих амплификационных тест-систем составляет 10^2 – 10^3 копий ДНК в 1 мл образца) стало ясно, что у неактивных носителей HBsAg концентрация ДНК HBV может варьировать в пределах 10^3 – 10^4 копий/мл, также у части анти-HBs-позитивных реконвалесцентов гепатита В выявляются низкие концентрации ДНК HBV в крови (10^2 – 10^3 копий/мл) [4].

Проведенные за последние 10 лет несколько крупномасштабных, длительных, проспективных когортных исследований выявили взаимосвязь между постоянно высоким *уровнем вирусной нагрузки* (УВН) и неблагоприятными исходами заболевания — *циррозо печени* (ЦП) и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК). Продемонстрирована корреляция вирусной нагрузки с *индексом гистологической активности* (ИГА), а также было показано, что постоянно высокий уровень вирусной нагрузки достоверно повышает риск развития ЦП и ГЦК [2, 3].

Методы оценки уровня ДНК HBV в сыворотке крови сегодня не полностью стандартизированы, не установлены динамические характеристики колебаний уровня виремии в крови паци-

patients with natural course of chronic HBV-monoinfection was revealed. Only complex dynamic assessment of such patients helps to define absolute candidates for prescription of antiviral therapy and to determine proportion of inactive HBsAg carriers.

Key words: HBV DNA in blood, chronic hepatitis B, viral load level.

ента, которые могли бы служить показателем прогрессирования ХГВ и риска развития ЦП, отсутствуют четкие представления о клинической значимости выявления низких концентраций ДНК HBV.

Целью исследования было оценить значение вирусной нагрузки при динамическом обследовании пациентов с естественным течением хронической HBV-моноинфекции для выявления доли неактивных носителей в популяции HBsAg-позитивных пациентов и отбора кандидатов для назначения противовирусной терапии в случаях прогрессирования болезни.

Материал и методы исследования

В период с октября 2006 г. по июль 2009 г. в исследование было включено 149 пациентов с естественным течением хронической HBV-моноинфекции, состоящих на учете в Консультативном специализированном гепатологическом отделе при ИКБ № 1 и регулярно посещающих лечащих врачей, а также поступающих в отделения вирусных гепатитов ИКБ № 1 на обследование по направлению районного военного комиссариата и из районных поликлиник для уточнения клинического диагноза.

Критериями включения больных в исследование являлись: выявление в анамнезе HBsAg в течение 6 мес и более, возможность наблюдения за пациентом в течение полутора — двух лет, письменное информированное согласие на участие в исследовании, отсутствие онкологических и психических заболеваний, ЦП и ВИЧ-инфекции.

Диагноз «неактивное носительство HBsAg» устанавливали на основании отсутствия жалоб у больных при динамическом наблюдении, постоянно нормального уровня активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ) в биохимическом анализе крови, персистенции HBsAg в течение 6 мес и более, отсутствия ДНК HBV и HBeAg в сыворотке крови при трехкратном исследовании.

При наличии 3 из 4 перечисленных ниже критериев у пациентов устанавливался диагноз

«хронический вирусный гепатит В»: персистенция HBsAg в течение 6 мес и более, обнаружение ДНК HBV (даже однократно) в сыворотке крови, постоянно нормальный, волнообразный или повышенный уровень трансаминаз в сыворотке крови, гистологическая картина хронического гепатита (ИГА $\geq$ 6).

На основании полученных в ходе исследования клинико-лабораторных данных при динамическом исследовании у 24 из 80 пациентов при трехкратном обследовании с интервалом в 6 мес ДНК HBV в крови не выявлена. Критериям диагноза «неактивное носительство HBsAg» отвечали только 16 из 24 больных (у 8 больных был зарегистрирован повышенный уровень АлАТ). Таким образом, пациенты с хронической HBV-моноинфекцией были разделены на 2 группы: группа № 1 — неактивные носители HBsAg ($n=16$); группа № 2 — больные ХГВ ($n=133$). По результатам динамического наблюдения за больными ХГВ было выявлено 3 диапазона УВН ДНК HBV в крови: постоянно высокий ($>10^5$ копий/мл), волнообразный (от 10^3 до 10^{10} копий/мл) и постоянно низкий ($<10^3$ – 10^4 копий/мл).

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось стандартное клиническое обследование: общий анализ крови, определение биохимических показателей крови с интервалом в 6 мес, серологическое исследование для определения маркеров вирусных гепатитов методом иммуноферментного анализа. Дополнительно для уточнения диагноза 26 больным выполнена *пункционная биопсия печени* (ПБП) и 46 пациентам — транзитная фиброэластография.

Молекулярно-биологическое исследование на наличие в крови ДНК вируса гепатита В проводилось трехкратно с интервалом в 6 мес в лаборатории НПФ «Литех» с использованием наборов реагентов для выявления ДНК HBV в крови методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) с детекцией результатов в режиме «реального времени» (чувствительности метода 10^3 копий/мл). Для количественной оценки ДНК HBV использован набор реагентов «БИОТИТР В» (ООО НПФ «Литех»), в состав которого входят праймеры, подобранные к консервативному участку вирусного генома, кодирующему HBsAg.

Результаты исследования

Среди 149 больных с хронической HBV-моноинфекцией было 68 (45,6%) женщин и 81 (54,4%) мужчина, распределение их по возрасту показано в табл. 1.

Подавляющее большинство больных (83,8%, 129/149) составили лица с давностью выявления HBsAg в крови от года до 10 лет, в основном до 5 лет (57%, 85/149).

В **группу № 1** вошли 16 пациентов (6 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 16 лет до 71 года, у которых в процессе динамического наблюдения и обследования был установлен диагноз «неактивное носительство HBsAg». Средний возраст больных в группе составил $37,6 \pm 4,1$ года, в одинаковой пропорции представлены молодые пациенты — до 30 лет (50%) и пациенты более старшего возраста — 31–60 лет (50%). У подавляющего большинства неактивных носителей HBsAg (81%, $n=13$) давность обнаружения HBsAg по данным анамнеза составляла от 1 года до 5 лет.

При проведении динамического наблюдения и обследования в течение 1,5–2 лет у пациентов группы № 1 отсутствовали жалобы при осмотре, регистрировался постоянно нормальный уровень аминотрансфераз в сыворотке крови, не выявлены маркеры репликации HBV (ДНК HBV, анти-HBcore IgM и HBeAg).

В **группу № 2** включены 133 пациента с хроническим вирусным гепатитом В: 75 (56,4%) мужчин и 58 (43,6%) женщин в возрасте от 16 лет до 71 года (средний — $39,24 \pm 1,4$ года), преобладали больные старше 30 лет (57,7%).

У большинства пациентов (92,5%, 123/133) диагностирован HBeAg-негативный ХГВ, у 10 (7,5%) — HBeAg-позитивный.

На момент окончания исследования однократно были обследованы 42 (31,6%) больных из 133, двукратно — 22 (16,5%) и трехкратно — 69 (51,9%). Из 149 пациентов с естественным течением хронической HBV-моноинфекции трехкратно с интервалом в 6 мес было обследовано 80 человек, среди них доля неактивных носителей HBsAg составила 20%.

Средние показатели АлАТ и АсАТ ($M \pm m$, минимальные и максимальные значения в группе) в биохимическом анализе крови больных данной группы, обследованных однократно, двукратно и трехкратно, приведены в табл. 2. При однократ-

Таблица 1

Возрастная структура пациентов с хронической HBV-моноинфекцией

Общее количество пациентов	Возраст, количество лет				
	16–30	31–40	41–50	51–60	Старше 60
Абс. число ($n=149$)	65	17	21	29	17
%	43,6	11,4	14	19,5	11,4

Таблица 2

Средние показатели АлАТ и АсАТ* у обследованных больных ХГВ, М±m

Кратность обследования	При включении в исследование		Через 6 мес		Через 12 мес	
	АлАТ	АсАТ	АлАТ	АсАТ	АлАТ	АсАТ
Однократно, n=42	41,29±6,3 (13–267)	33,1±3,6 (12–109)	—	—	—	—
Двукратно, n=22	35,01±5,2 (13–96)	30,49±5,9 (14–132)	24,17±5,1 (10–102)	22,84±2,9 (13–68)	—	—
Трехкратно, n=64	37,75±4,0 (9,2–210)	29,63±1,9 (10,2–85)	34,97±2,8 (11–101)	29,03±1,5 (6–72)	48,52±7,2 (11–326)	37,24±4,2 (14–186)

*Норма АлАТ, АсАТ 0–40 мкмоль/(мин·л).

Таблица 3

Диапазон УВН у больных ХГВ при однократном, двукратном, трехкратном обследовании

Кратность обследования	Уровень вирусной нагрузки ДНК HBV в крови			
	ДНК HBV(–)	Низкий и постоянно низкий	Волнообразный	Высокий и постоянно высокий
Однократно, n=42	25/42 59,5%	10/42 23,8%	—	7/42 16,7%
Двукратно, n=22	9/22 41%	5/22 22,7%	5/22 22,7%	3/22 13,6%
Трехкратно, n=64	8/64 12,5%	29/64 45,3%	21/64 32,8%	6/64 9,4%

ном обследовании у 69% пациентов регистрировались нормальные показатели АлАТ и АсАТ. При двукратном обследовании доля таких больных составила 72,7%. Как видно из табл. 2, у больных ХГВ как при однократном, так и при динамическом обследовании средние показатели АлАТ и АсАТ в биохимическом анализе крови в основном не превышали 1,5 нормы.

Колебания УВН ДНК HBV в крови обследованных представлены в табл. 3. У большинства из них (59,5%) при однократном ПЦР-исследовании ДНК HBV в крови не определялась, в то время как при двукратном и трехкратном исследовании доля больных с неопределяемым уровнем ДНК HBV заметно сократилась (41 и 12,5% соответственно).

Таким образом, при однократном, двукратном и трехкратном обследовании пациентов с естественным течением ХГВ большинство составили больные с неопределяемым и низким уровнем ДНК HBV в сыворотке крови — соответственно 83,3% (35/42), 63,6% (14/22) и 57,8% (37/64).

Среди больных ХГВ как с нормальными, так и с повышенными значениями АлАТ в крови преобладали лица с низким и неопределяемым уровнем вiremии ДНК HBV: нормальные показатели АлАТ отмечены у 93,0% (27/29), 68,75% (11/16) и 63,4% (26/41) пациентов, повышенные — у 61,6% (8/13), 50,0% (3/6) и 47,8% (11/23) при однократном, двукратном и трехкратном исследовании соответственно.

При динамическом обследовании в течение 1,5–2 лет зарегистрировано снижение частоты

выявления больных с высоким УВН ДНК HBV в сыворотке крови: 16,7% (7/42), 13,6% (3/22), 9,4% (6/64) при аналогичной кратности исследования. У больных с повышенным уровнем АлАТ также наблюдалось снижение частоты выявления высокого УВН ДНК HBV (однократное исследование — 38,4%, трехкратное — 26,1%). Среди больных ХГВ с нормальным уровнем АлАТ, обследованных однократно и двукратно, высокий УВН ДНК HBV зафиксирован только у 7,0% (2/29) и 12,5% (2/16) соответственно и не зарегистрирован постоянно высокий УВН при трехкратном исследовании.

Был осуществлен корреляционный анализ активности АлАТ и УВН ДНК HBV в образцах крови больных ХГВ с максимальным уровнем вiremии. Сопоставление полученных результатов показало, что существует прямая корреляционная зависимость между уровнем АлАТ и УВН ДНК HBV ($r=0,385$, $p=0,008$).

У большинства больных, обследованных трехкратно, диагностирован *НВеАg-негативный ХГВ* (92,2%, 59/64). В их числе пациенты с неопределяемым и постоянно низким УВН встречались в 61% случаев, с волнообразным — в 32% и постоянно высоким — в 7%. У лиц, обследованных двукратно и трехкратно, образцы крови с неопределяемым УВН получены в 42,3% случаев и с постоянно низким (10^4 копий/мл) — в 57,7%. У больных с волнообразным УВН ДНК HBV большую часть (53,8%) составили образцы крови с уровнем вiremии $<10^5$ копий/мл, не было ни одного образца

с его значением $>10^7$ копий/мл, 46,2% составили образцы с УВН 10^5 – 10^7 копий/мл. В группе больных НВеAg-негативным ХГВ и постоянно высоким УВН ДНК HBV большинство образцов (66,6%) имели диапазон УВН 10^5 – 10^6 копий/мл, а остальные 33,4% – 10^7 – 10^8 копий/мл.

При трехкратном обследовании пациентов с НВеAg-позитивным ХГВ (5/64, 7,8%,) не выявлены образцы крови с постоянно низким УВН ДНК HBV. У больных с волнообразным УВН в большинстве случаев (62,5%) встречались образцы с уровнем виремии $\geq 10^5$ копий/мл, у пациентов с постоянно высоким УВН в 100% зарегистрирован показатель $\geq 10^8$ копий/мл.

В настоящем исследовании 21,7% (15/69) пациентов с естественным течением хронической HBV-моноинфекции вошли в число абсолютных кандидатов для назначения противовирусной терапии на основании повышенного уровня активности АлАТ в биохимическом анализе крови, высокого уровня виремии (ДНК HBV $>10^5$ копий/мл), гистологической картины гепатита (ИГА ≥ 6) по данным ПБП и/или фиброэластографии (F ≥ 2), т. е. у данной группы пациентов была диагностирована прогрессирующая форма заболевания. Среди НВе-позитивных больных ХГВ кандидатами для проведения противовирусной терапии признаны 30% пациентов, из числа НВе-негативных – 9,7%.

Среди 15 больных ХГВ, признанных кандидатами для назначения противовирусной терапии, было 12 мужчин и 3 женщины в возрасте $40,13 \pm 4,5$ года, преобладали пациенты старше 40 лет (53,3%). Средний уровень АлАТ – $121,93 \pm 24,48$ (22–326) мкмоль/лмин. НВеAg-позитивный ХГВ диагностирован у 20% (3/15) больных. В данной группе у 60% (6/10) пациентов был постоянно высокий УВН ДНК HBV в крови, у 30% (3/10) – волнообразный. У одной пациентки этот показатель колебался на неопределяемом уровне (до 10^4 копий/мл): она была отобрана в группу абсолютных кандидатов на лечение в связи с гиперферментемией в биохимическом анализе крови и картиной активного гепатита по результатам ПБП.

Пяти (33,3%) из 15 больных ХГВ, включенных в исследование, противовирусная терапия была назначена после однократного обследования на основании повышенных показателей активности АлАТ, АсАТ (среднее значение АлАТ 130 мкмоль/лмин, высокого УВН (ДНК HBV $>10^5$ копий/мл), гистологической картины активного гепатита (у 2 пациентов по результатам ПБП: ИГА по Knodell >9 баллов, F-2 по METAVIR, у 3 пациентов: F-2 по данным транзитной фиброэластографии). Десять (66,7%) пациентов были признаны кандидатами для назначения противовирусной терапии после трехкратного динамического обследования, т. е. биопсия печени или фибро-

эластография были назначены в связи с выявленным высоким уровнем виремии и/или вследствие регистрации повышенной активности АлАТ.

Обсуждение результатов исследования

В последние годы с развитием новых технологий и высокочувствительных методов ПЦР-диагностики, а также во многом благодаря проведенным ранее исследованиям постоянно высокий УВН ДНК HBV в крови всеми ведущими специалистами как Европы, так и США предлагается рассматривать в качестве одного из критериев назначения пациенту с хронической HBV-инфекцией противовирусной терапии. Проведенные проспективные исследования показали, что сама по себе вирусная нагрузка ДНК HBV в крови, даже на фоне нормального уровня АлАТ и независимо от наличия ЦП, является фактором высокого риска развития ГЦК [3].

В ходе настоящего исследования установлено, что динамическое определение УВН ДНК HBV в крови позволяет выявить долю неактивных носителей HBsAg в популяции HBsAg-позитивных пациентов. При проведении трехкратного обследования у 30% пациентов с естественным течением ХГВ ДНК HBV в крови не определялась и только у 20% (16/80) больных отсутствие виремии было зарегистрировано на фоне постоянно нормальной активности АлАТ. Таким образом, неоднократное динамическое обследование на наличие ДНК HBV в сыворотке крови в течение 1,5–2 лет позволило нам выявить пациентов с постоянно неопределяемым уровнем вирусной нагрузки и постоянно нормальной активностью АлАТ, что дало возможность сформулировать диагноз – «неактивное носительство HBsAg».

Среди больных с естественным течением ХГВ при первичном ПЦР-исследовании ДНК HBV в крови выявлена у 40,5% пациентов, но при динамическом (двукратном, трехкратном) исследовании количество ДНК-позитивных больных ХГВ заметно увеличилось (87,5%). При этом у большинства (57,8%, 37/64) регистрировался неопределяемый или низкий уровень ДНК HBV. Доля больных с волнообразным УВН составила 32,8% и в большинстве образцов крови (53,8%) у них регистрировался уровень виремии менее 10^5 копий/мл. Пациентов с постоянно высоким УВН было лишь 9%, регистрировался он преимущественно на фоне повышенной активности АлАТ. Однако в группе больных, признанных кандидатами для проведения противовирусной терапии, доля пациентов с постоянно высоким УВН ДНК HBV на фоне повышенной активности АлАТ составила 60%, у 30% пациентов данной группы регистрировался волнообразный УВН и у 10% – постоянно низкий. На основании опре-

деления уровня виремии и активности АлАТ у 33,3% больных ХГВ были установлены показания для противовирусного лечения по результатам первичного обследования, у 66,7% только после динамического наблюдения удалось установить точный диагноз и определить показания для назначения противовирусной терапии.

Выводы

1. Трехкратное биохимическое и вирусологическое исследование, проведенное у больных с естественным течением хронической HBV-моноинфекции с интервалом в 6 мес, позволило установить долю неактивных носителей HBsAg (20%) в популяции HBsAg-позитивных пациентов.

2. Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем вирусной нагрузки и показателями активности АлАТ у пациентов с

естественным течением хронической HBV-моноинфекции.

3. Среди больных ХГВ с определяемым уровнем виремии 21,7% были признаны кандидатами для назначения противовирусной терапии (7,2% — на основании данных анамнеза, однократного определения УВН ДНК HBV в крови и результатов морфологии печени, 14,5% — по данным анамнеза и результатам динамического обследования в течение 1,5–2 лет, включающего определение в крови УВН ДНК HBV, активности АлАТ и морфологическую картину биоптата печени). Средний возраст кандидатов для противовирусной терапии — 41 год, 79% пациентов составили лица мужского пола.

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы ННПК шифр «2009-1.1-202-019»

Список литературы

1. Agalar C., Diri C., Ucubutum S. The role of HBV DNA and liver histopathology in HBsAg carriers // Hepatogastroenterology. — 1997. — Vol. 44, N 16. — P. 1196–1199.
2. Chen C.J., Yang H.I., Su J. et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130, N 3. — P. 678–686.
3. Chen C.J., Yang H.I., Su J. et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level // JAMA. — 2006. — Vol. 295, N 1. — P. 65–73.
4. Emmet B., Douglas T. A treatment algorithm for the management of chronic HBV infection in the U.S. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 2, N2. — P. 87–106.

УДК 616.33-002.44-089:616.833.191

Оценка риска рецидива острой спаечной тонкокишечной непроходимости, разрешенной консервативным путем

С.Г. Шаповальянц, С.Е. Ларичев, М.Е. Тимофеев, Н.А. Солдатова

(Кафедра госпитальной хирургии № 2 Российского государственного медицинского университета с ПНИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии,
ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава,
Городская клиническая больница № 31, Москва)

Evaluation of risk of relapse of acute adhesive small-intestinal obstruction resolved in conservative way

S.G. Shapoval'yants, S.Ye. Larichev, M.Ye. Timofeyev, N.A. Soldatova

Цель исследования. Выявить факторы риска рецидива *острой спаечной тонкокишечной непроходимости* (ОСТКН), разрешенной консервативно, и обосновать показания к выполнению планового адгезиолизиса.

Материал и методы. Проведен анализ (по истории болезни) консервативного лечения 82 пациентов с ОСТКН, выписанных за период с 2001 по 2004 г. из ГКБ № 31. Отдаленный период прослежен у 50 больных. Наблюдение проводилось в сроки от 3 до 7 лет.

Результаты. Рецидив ОСТКН возник у 54% пациентов. Факторы риска рецидива: наличие ОСТКН в анамнезе, количество эпизодов ОСТКН в анамнезе, лейкоцитоз, отсутствие пневматоза толстой кишки, большое количество отделяемого из желудка по зонду, выраженное замедление пассажа бариевой взвеси по тонкой кишке. Сформирована система прогноза для определения риска рецидива ОСТКН.

Выводы. Плановое оперативное лечение пациентов с ОСТКН, разрешенной консервативным путем, показано больным с высоким риском развития рецидива заболевания. Дифференцированный подход при планировании хирургического адгезиолизиса позволит избежать необоснованных оперативных вмешательств и улучшить качество лечения больных.

Ключевые слова: спаечная болезнь, спаечная непроходимость, адгезиолизис.

Aim of investigation. To reveal risk factors of a relapse of acute *adhesive smallintestinal obstruction* (AASIO) resolved conservatively, and to prove indications to planned adhesiolysis.

Material and methods. Analysis (by case records data) of conservative treatment of 82 patients with AASIO, discharged for 2001 to 2004 from city clinical hospital № 31 was carried out. Remote period was monitored in 50 cases. Observation time ranged from 3 to 7 years.

Results. AASIO relapse occurred in 54 % of patients. Risk factors of relapse included: presence of AASIO in past history, quantity of AASIO attacks in past history, leukocytosis, absence of pneumatosis of the large intestine, high volume of stomach aspirate, severe retardation of emptying of barium meal in the small intestine. The prognostic system for assessment of risk of AASIO relapse was generated.

Conclusions. Planned operative treatment of patients with AASIO conservatively resolved, is indicated to patients with high risk of relapse of disease. The differentiated approach at planning surgical adhesiolysis allows to avoid unreasonable surgical interventions and to improve quality of treatment of patients.

Key words: adhesive disease, adhesive obstruction, adhesiolysis.

Шаповальянц Сергей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 (на базе ГКБ № 31) лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Солдатова Наталья Алексеевна — аспирант кафедры госпитальной хирургии № 2; контактная информация для переписки: Soldatovana@yandex.ru; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского д. 42, к. 1, ГКБ № 31, 1-е хирургическое отделение.

Острая спаечная тонкокишечная непроходимость (ОСТКН) — сложная хирургическая патология. Летальность остается высокой и, по данным многих авторов, составляет от 9 до 21%, значительно увеличиваясь при необходимости экстренной операции [6, 7]. В случае отсутствия показаний к неотложному хирургическому лечению больным с установленным диагнозом ОСТКН назначается комплекс консервативных мероприятий, направленный на разрешение кишечной непроходимости. Если непроходимость удастся разрешить без оперативного вмешательства, пациентов, как правило, выписывают из стационара. Однако это не решает проблемы и часть больных вновь обращается за медицинской помощью в связи с рецидивом спаечной тонкокишечной непроходимости [2].

Ряд авторов рекомендует во всех случаях после успешной консервативной терапии выполнять плановое хирургическое лечение для профилактики рецидива заболевания [1–3, 8–11]. Но учитывая тот факт, что рецидивы ОСТКН возникают не у всех больных, а оперативное лечение, даже в плановом порядке, сопряжено с техническими трудностями и риском осложнений, вопрос о хирургической тактике у пациентов с ОСТКН, разрешенной консервативным путем, нельзя считать решенным.

Цель исследования: выявить факторы риска рецидива ОСТКН у пациентов после успешной консервативной терапии и обосновать показания к выполнению планового адгезиолизиса.

Материал и методы исследования

За период с 2001 по 2004 г. из ГКБ № 31 (база кафедры госпитальной хирургии № 2 РГМУ) выписаны 82 пациента с успешно разрешенной консервативными мероприятиями острой спаечной тонкокишечной непроходимостью. Диагноз ОСТКН основывался на клинической картине и был подтвержден данными рентгенологического исследования у 82 больных, при *ультразвуковом исследовании* (УЗИ) — у 38 пациентов. Консервативные мероприятия включали инфузионную терапию, спазмолитики, сифонную клизму. Декомпрессия верхних отделов желудочно-кишечного тракта выполнялась назогастральным зондом — у 39 больных либо проводилась эндоскопическая назоинтестинальная декомпрессия — у 43 пациентов.

Течение отдаленного периода удалось проследить у 50 больных, остальные 32 пациента остались недоступны для опроса по различным причинам. Сбор информации осуществлялся путем анкетирования, телефонного опроса и амбулаторных консультаций. Мужчин было 24, женщин — 26. Возраст больных от 16 до 84 лет (средний $54 \pm 16,5$ года). Наблюдение за пациентами проводилось в сроки от 3 до 7 лет.

Для выявления факторов риска рецидива ОСТКН проведен сравнительный статистический анализ историй болезней 2 групп больных: *1-я группа* — 27 пациентов, у которых развился в отдаленном периоде рецидив ОСТКН; *2-я группа* — 23 человека без рецидива ОСТКН.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна–Уитни, критерия χ^2 с использованием программы Excel 2007, а также прикладного пакета STATISTICA 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ отдаленного периода после выписки из стационара показал, что рецидив ОСТКН возник у 27 (54,0%) пациентов в среднем через $3,1 \pm 2,4$ года после первичного обращения. Необходимость экстренного оперативного вмешательства возникла у 19 (85,2%) из них. У остальных 23 (46,0%) больных рецидивов ОСТКН не отмечено. Имевшие место жалобы у 14 (60,8%) пациентов не были обусловлены нарушением пассажа по тонкой кишке.

Для выделения факторов риска рецидива заболевания проведен сравнительный анализ 32 клинических, лабораторных и инструментальных показателей, которые, по сведениям литературы и нашему опыту, могли повлиять на развитие рецидива ОСТКН. К этим факторам можно отнести: пол, возраст, жалобы (боли, тошнота, рвота, вздутие живота, задержка стула, задержка газов и др.), количество эпизодов ОСТКН в анамнезе, количество перенесенных операций (название, дата), адгезиолизис в анамнезе, провоцирующий фактор, длительность ОСТКН, лабораторные данные (лейкоциты, калий, билирубин, трансаминазы, уровень глюкозы крови), диаметр тонкой кишки по рентгенологическим данным, время пассажа бария, результаты УЗИ, количество аспирированной жидкости при зондировании желудка, данные эзофагогастродуоденоскопии, эффект от проводимой терапии (непосредственный от сифонной клизмы, количество койко-дней, проведенных в стационаре).

В ходе исследования обнаружены статистически важные различия по двум факторам, относящимся к анамнезу заболевания. Это — наличие эпизодов кишечной непроходимости в анамнезе — 59,2 и 39,1% соответственно в 1-й и 2-й группах, а также количество атак ОСТКН в анамнезе. При сравнительном анализе других клинических данных заметных отличий не найдено (табл. 1).

При изучении данных лабораторных исследований выявлено, что существенные различия в двух группах больных отмечены лишь по уровню лейкоцитов крови на момент поступления в стационар. Остальные лабораторные показатели, вклю-

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинических данных, абс. число (%)

Признак	Группа больных		p
	1-я (n=27)	2-я (n=23)	
Боли в животе:			
схваткообразные	24 (88,8)	21 (91,3)	>0,05
схваткообразные на фоне постоянных	1 (3,7)	1 (4,3)	
Тошнота	22 (81,4)	19 (82,6)	>0,05
Рвота	13 (48,1)	13 (56,5)	>0,05
Вздутие живота	18 (66,6)	13 (56,5)	>0,05
Задержка стула	16 (59,2)	15 (65,2)	>0,05
Задержка газов	18 (66,6)	15 (65,2)	>0,05
Количество перенесенных ранее операций:			
одна	7 (25,9)	9 (39,1)	>0,05
две	16 (59,2)	5 (21,7)	
три и более	4 (14,8)	9 (39,1)	
Наличие ОСТКН в анамнезе	16 (59,2)	9 (39,1)	<0,05
Количество эпизодов ОСТКН в анамнезе:			
нет	11 (40,7)	14 (60,9)	<0,05
один	8 (29,6)	7 (30,4)	
два и более	8 (29,6)	2 (8,7)	

Таблица 2

Сравнительная характеристика лабораторных показателей

Признак	Группа больных		p
	1-я (n=27)	2-я (n=23)	
Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	13,7 $\pm$ 2,4	7,4 $\pm$ 2,1	<0,05
Ионы калия, моль/л	2,6 $\pm$ 1,2	3,1 $\pm$ 1,0	>0,05
Билирубин, мкмоль/л	14,2 $\pm$ 1,1	12,5 $\pm$ 1,2	>0,05
Сахар, моль/л	4,0 $\pm$ 0,8	3,9 $\pm$ 0,9	>0,05

чая признаки метаболических нарушений во время эпизода ОСТКН, не позволили судить о возможном рецидиве ОСТКН в будущем (табл. 2).

Анализ рентгенологической симптоматики (наличие уровней жидкости, количество и локализация тонкокишечных «арок», диаметр тонкой кишки) не показал значимого влияния на дальнейшее течение заболевания. Достоверные различия в двух группах больных отмечены по такому признаку, как отсутствие визуализации пневматизированной толстой кишки при тонкокишечной непроходимости. Этот симптом значительно чаще (85,2%) встречался в 1-й группе по сравнению со 2-й (13,0%).

По утверждению многих авторов, наличие пневматоза толстой кишки при тонкокишечной непроходимости является признаком, свидетельствующим о неполном или частичном характере тонкокишечной непроходимости либо о начале ее разрешения. Вероятнее всего такой «неполный» характер непроходимости связан с особым меха-

низмом нарушения пассажа по кишке, в котором превалирует функциональный компонент, что является благоприятным в плане прогноза дальнейшего течения заболевания. В подтверждение данному факту мы выявили достоверные различия во времени транзита бария по тонкой кишке при энтерографии. Это исследование выполнено у 36 (72,0%) больных для оценки эффекта консервативной терапии и динамики разрешения ОСТКН. Время транзита оценивалось от момента введения бария в тонкую кишку до попадания его в слепую кишку, что констатировало разрешение тонкокишечной непроходимости. Значительное замедление пассажа контрастного вещества по тонкой кишке, в среднем до 17,7 $\pm$ 3,1 ч, наблюдалось в группе больных с последующим рецидивом ОСТКН. При отсутствии рецидива кишечная непроходимость разрешалась значительно быстрее и среднее время транзита бария составило 8,3 $\pm$ 4,5 ч.

Прогностически значимым явилось количество отделяемого, полученного при зондировании

Таблица 3

Сравнительная характеристика данных инструментальных исследований

Признак	Группа больных		p
	1-я (n=27)	2-я (n=23)	
Пневматоз толстой кишки:			
есть	4 (14,8%)	20 (87,0%)	<0,05
нет	23 (85,2%)	3 (13,0%)	
Время транзита бария по тонкой кишке, ч	17,7±3,1	8,3±4,5	<0,05
Диаметр кишки, мм	28,7±8,5	26,6±7,8	>0,05
Зондовое отделяемое, мл	890,4±200,1	300,1±120,1	<0,05

Таблица 4

Решающее правило для оценки риска рецидива ОСТКН после консервативной терапии

Признак	Диапазон признака	ПК
ОСТКН в анамнезе	Есть	2
	Нет	-2
	Нет	-2
Количество эпизодов ОСТКН в анамнезе	Один	0
	Два и более	5
	Есть	-6
Пневматоз толстой кишки	Нет	6
	Есть	4
При зондировании желудка более 500 мл содержимого	Нет	-5
	4-13	-4
	14-18	5
Время пассажа бария, ч	19-28	8
	До 8	-5
	8-16	3
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	Более 16	-1

желудка. В 1-й группе оно составило в среднем 890,4±200,1 мл против 300,1±120,1 мл во 2-й группе, что в некоторой степени подтверждает зависимость между выраженностью кишечной непроходимости и возможностью ее рецидива в последующем (табл. 3).

Таким образом, в результате статистического анализа были выделены следующие факторы риска рецидива острой спаечной кишечной непроходимости в отдаленном периоде:

- наличие ОСТКН в анамнезе;
- количество эпизодов ОСТКН в анамнезе;
- лейкоцитоз;
- отсутствие пневматоза толстой кишки при рентгенологическом исследовании в случае тонкокишечной непроходимости;
- большое количество отделяемого из желудка по зонду;
- выраженное замедление пассажа бариевой взвеси по тонкой кишке.

Для построения прогностической системы использован последовательный анализ Вальда. Каждый из факторов был разбит на диапазоны и каждому диапазону присвоен балл — прогностический коэффициент (ПК) в соответствии с риском развития рецидива заболевания (табл. 4).

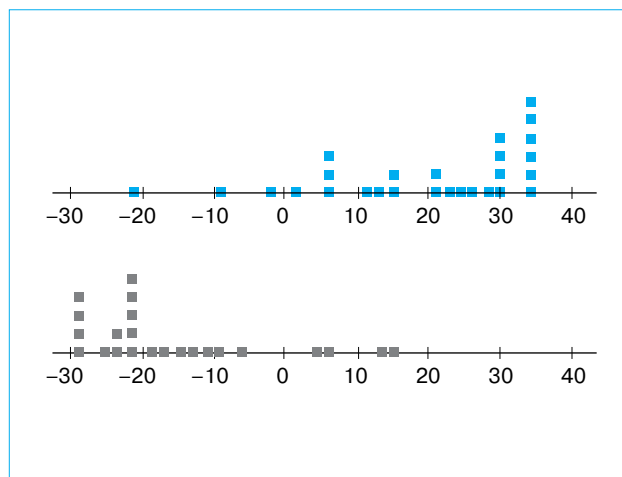
Далее подсчитывались суммарные прогностические коэффициенты для двух групп пациентов (с рецидивом ОСТКН и без него). Строились числовые прямые, на которые наносились рассчитанные ПК (см. рисунок). Проанализировав эти прямые, мы вывели решающее правило: при суммарном ПК ≥ 0 больного следует отнести в группу с высоким риском развития рецидива ОСТКН, при значении < 0 — в группу с низким риском. Ретроспективная проверка прогностической системы на 50 пациентах показала, что случаи правильного отнесения составили более 88,9% для группы высокого риска и 82,6% для группы низкого риска. Общая эффективность системы составила 86,0% (табл. 5).

Выводы

1. На основании изучения отдаленных результатов успешной консервативной терапии ОСТКН в 54% случаев отмечено рецидивирующее течение заболевания.

2. В ходе исследования выявлены 6 факторов риска рецидива спаечной непроходимости: наличие ОСТКН в анамнезе, количество ее эпизодов, лейкоцитоз, отсутствие пневматоза толстой кишки при рентгенологическом исследовании в случае тонкокишечной непроходимости, большое количество отделяемого из желудка по зонду, выраженное замедление пассажа бариевой взвеси по тонкой кишке.

3. На основании выявленных факторов сформирована система прогноза возникновения рецидива ОСТКН после ее консервативного разрешения. Эффективность системы составила 86%, что позволяет рекомендовать ее использование для обоснования показаний к плановому оперативно-



Суммарные прогностические коэффициенты, рассчитанные для больных исследуемых групп.

На верхней прямой отмечены суммарные ПК пациентов с рецидивом ОСТКН, на нижней прямой — то же для пациентов без рецидива ОСТКН

Таблица 5

Общая эффективность прогностической системы, абс. число (%)

Группа больных	Прогноз		Итого
	правильный	ошибочный	
1-я	24 (88,9)	3 (11,1)	27 (100)
2-я	19 (82,6)	4 (17,4)	23 (100)
Всего ...	43 (86,0)	7 (14,0)	50 (100)

му лечению пациентов после успешно разрешенной консервативным путем ОСТКН.

4. Индивидуальный дифференцированный подход при планировании хирургического адге-

зиолизиса даст возможность избежать необоснованных оперативных вмешательств, снизить риск возникновения осложнений, связанных с операцией, и улучшить качество лечения больных.

Список литературы

1. Абдулаев Э.Г., Феденко В.В. и др. Адгезиолизис под видео-контролем в экстренной и плановой хирургии спаечной болезни органов брюшной полости // Эндоскопическая хирургия. — 2001. — № 3. — С. 13–15.
2. Баранов Г.А., Парунов С.И. Лапароскопический адгезиолизис: перспективы применения в хирургии кишечника // Эндоскопическая хирургия. — 2001. — № 2. — С. 8–9.
3. Бебуришвили А.Г., Воробьев А.А. Лапароскопический метод лечения спаечной болезни брюшной полости // Эндоскопическая хирургия. — 1998. — С. 53.
4. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — М.: Медицина, 1978. — С. 296.
5. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. — Л.: Медицина, 1990. — С. 176.
6. Кригер А.Г., Андрейцев И.Л., Белавичус С.В., Макарова Е.Е. Диагностика и лечение острой спаечной тонкокишечной непроходимости // Хирургия. — 2001. — № 7. — С. 25–29.
7. Чекмазов И.А. Спаечная болезнь брюшины. — М.: Геотар—Медицина, 2008.
8. Dunker M.S., Bemelman W.A., Vijn A. et al. Long-term outcomes and quality of life after laparoscopic adhesiolysis for chronic abdominal pain // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. — 2004. — Vol. 11, N 1. — P. 36–41.
9. Khaitan E., Scholz S., Richards W.O. Laparoscopic adhesiolysis and placement of Seprafilm: a new technique and novel approach to patients with intractable abdominal pain // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. — 2002. — Vol. 12, N 4. — P. 241–247.
10. Paajanen H., Julkunen K., Waris H. Laparoscopy in chronic abdominal pain: a prospective nonrandomized long-term follow-up study // J. Clin. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 39, N 2. — P. 110–114.
11. Tsumura H., Ichikawa T., Murakami Y., Sueda T. Laparoscopic adhesiolysis for recurrent postoperative small bowel obstruction // J. Hepatogastroenterol. — 2004. — Vol. 51, N 58. — P. 1058–1061.

УДК 616.345-008.6-092

Дифференциальная диагностика синдрома раздраженного кишечника и глютеневой энтеропатии

Ю.О. Шулпекова, Е.К. Баранская

(ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава»)

Differential diagnostics of irritable bowel syndrome and celiac disease

Yu.O. Shulpekova, Ye.K. Baranskaya

Цель обзора. Проанализировать сходство и различия клинических проявлений и данных дополнительных методов исследований при *синдроме раздраженного кишечника* (СРК) и глютеневой энтеропатии.

Основные положения. Приводятся данные о характере клинических проявлений и основных лабораторных и гистологических маркерах глютеневой энтеропатии. Подчеркивается возможное сходство основных симптомов СРК и целиакии, особенно при малосимптомном, стертом, течении последней. Учитывая принципиально разный прогноз этих заболеваний, указывается на важность своевременного распознавания и лечения глютеневой энтеропатии. Сообщается о группах риска, чувствительности и специфичности различных серологических тестов и информативности гистологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии. Аргументируется необходимость комбинированного исследования основных серологических маркеров целиакии (антител к тканевой трансглутаминазе и антител к эндомизию) у пациентов с предполагаемым диагнозом СРК с преобладанием диареи и варианта смешанного типа.

Закключение. Следует признать, что на основании Римских критериев III не представляется возможным убедительно исключить наличие глютеневой энтеропатии у больных с симптоматикой СРК с диареей и смешанного течения. Подобным пациентам целесообразно рекомендовать исследование антител к тканевой трансглутаминазе и антител к эндомизию.

Ключевые слова: глютеневая энтеропатия, синдром раздраженного кишечника.

The aim of review. To analyze similarity and differences of clinical manifestations and data of additional investigations methods at *irritable bowel syndrome* (IBS) and celiac disease.

Original positions. Data on pattern of clinical manifestations and basic laboratory and histological markers of celiac disease is cited. Possible similarity of basic signs of IBS and celiac sprue is pointed out, especially at low-symptom, subtle course of the latter. Taking into account essentially different prognosis of these diseases, well-timed recognition and treatment of celiac disease is important. Groups of risk, sensitivity and specificity of various serological tests and information value of histological study of mucosa of small intestine at celiac sprue are presented. Necessity of combined investigation of basic serological markers of celiac sprue – antibodies to tissue transglutaminase and antibodies to endomysium at patients with prospective diagnosis of IBS with diarrhea-predominant and mixed variant is rationalized.

Conclusion. It is necessary to recognize, that according to Rome-III criteria it is not obviously possible to exclude convincingly the presence of celiac disease at patients with symptoms of IBS with diarrhea and mixed type. It is expedient to recommend a test for antibodies to tissue transglutaminase and antibodies to endomysium to these patients.

Key words: celiac disease, irritable bowel syndrome.

Шулпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки — Juliash@mail333.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

С расширением знаний о патогенезе и вариантах течения различных заболеваний возрастает и круг загадок, возникающих в современной гастроэнтерологии. В качестве одной из подобных «областей неясного и сомнительного» выступает проблема проведения грани между функциональной и органической патологией.

В настоящей статье мы сделали попытку рассмотреть черты, которые могут объединять или отчетливо разделять синдром раздраженного кишечника (СРК) и глютеную энтеропатию. Нужно признать, что сходство симптоматики этих заболеваний, высокая частота стертых и скрытых форм гиперчувствительности к глютену, отсутствие методов, гарантирующих 100% диагностику целиакии, делают на сегодняшний день эту задачу трудноразрешимой.

Глютенная энтеропатия

Глютенная энтеропатия (синонимы целиакия, спру) — заболевание, развивающееся в случаях генетической предрасположенности больных при употреблении в пищу продуктов, содержащих глютен (и его компонент — глиадин), и характеризующееся развитием атрофии слизистой оболочки тонкой кишки с синдромом мальабсорбции.

Распространенность целиакии существенно варьирует в разных странах, что, по-видимому, можно объяснить генетическими различиями населения. Согласно традиционной статистике, в Западной Ирландии клинически манифестная целиакия встречается с частотой 1 на 300 населения, Европа и США характеризуются наиболее низкой ее распространенностью — 1 на 1000–5000 населения [14].

После изучения генетической основы глютенной энтеропатии и применения генетического скрининга оказалось, что в некоторых популяциях частота носительства специфических маркеров достигает 1%, а глютенная энтеропатия имеет скрытое течение. Предполагается, что в США врачами распознается не более 10–15% всех случаев целиакии [12]. Приведенные показатели говорят о том, что в ежедневной практике врача шанс повстречать пациента, страдающего целиакией, достаточно вероятен.

Возможность выявления глютенной энтеропатии наиболее высока у родственников 1-й и 2-й степени родства с больными целиакией (10–15%) и при следующих заболеваниях и состояниях: синдроме Дауна (12%), сахарном диабете 1-го типа (3–8%), аутоиммунных болезнях щитовидной железы (5%), железодефицитной анемии неясного происхождения (20–57,8%), установленном диагнозе микроскопического колита (15–27%), установленном диагнозе синдрома раздраженного кишечника (вероятность 3,4%), синдроме хронической усталости (2%), остеопении и остеопорозе (1–3%), рецидивирующем конъюнктивите, язвенном стоматите, аменорее и бесплодии неясного происхождения. Перечисленные состояния можно обозначить как «*группы высокого риска целиакии*», в которых глютенная энтеропатия встречается в среднем с частотой 5–10% [6, 18, 24, 25, 26, 28].

Глютенная энтеропатия имеет отчетливую генетическую предопределенность, а именно связана с определенными гаплотипами HLA, отвечающими за строение молекул II класса главного комплекса гистосовместимости, в частности с локусом DQ. Непереносимость глютена в подавляющем большинстве случаев наблюдается у пациентов, имеющих гаплотипы DR3-DQ2, DR5/7-DQ2, DR4-DQ8.

У носителей перечисленных аллелей мембранные рецепторы антигенпрезентирующих клеток имеют особое строение, вследствие чего приобретают способность связывать глютенные пептиды и осуществлять их представление Т-лимфоцитам CD4⁺. Активация Т-хелперов в конечном итоге ведет к развитию цитотоксических и антителопосредованных иммунных реакций в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки [2, 3].

В патогенезе целиакии особую роль играет образование комплексов глиадина с тканевой трансглутаминазой. *Тканевая трансглутаминаза* (tTG) — фермент, который вырабатывается клетками различного типа и накапливается в межклеточном пространстве, значительное количество его содержится в эндомизии. Этот фермент осуществляет дезаминирование глиадина, принимает участие в тканевой репарации и катализирует образование связей между экстрацеллюлярными белками, участвует в реорганизации актина [20]. Он активирует трансформирующий фактор роста β , стимулирующий синтез коллагена и дифференцировку кишечного эпителия [2, 3, 14].

У носителей гаплотипов DQ2 и DQ8 комплекс «тканевая трансглутаминаза — глиадин» обладает сродством к главному комплексу гистосовместимости на поверхности лимфоцитов, что может приводить к активации цитотоксического и гуморального звеньев иммунитета. Отражением последнего служит выработка специфических *антиглиадиновых антител* (AGA), *антител к tTG* (анти-tTG) и *антител к эндомизии* (ЕМА), определение которых используют в диагностике целиакии (см. ниже). Фактически формирование этих антител служит проявлением аутоиммунной реакции.

Выработка цитокинов (в частности, интерферона-гамма, фактора некроза опухоли-альфа) и металлопротеиназ лимфоцитами, инфильтрирующими собственную пластинку слизистой оболочки тонкой кишки, ведет к непосредственному повреждению энтероцитов [2, 3, 23].

Клинические особенности глютенной энтеропатии. Целиакия имеет широкий спектр клинических симптомов, которые варьируют от тяжелых нарушений переваривания и всасывания, сочетающихся с многообразными внекишечными проявлениями, до изолированной внекишечной симптоматики, а подчас имеет скрытый характер. Согласно современным представлениям, тяжесть клинических проявлений взаимосвязана со степенью гиперчувствительности к глютену. Различают следующие клинические формы глютенной энтеропатии [2–4, 14]:

- классическая, при которой отчетливо выражены проявления мальабсорбции,
- атипичное течение, при котором на первый план в клинической картине выходят внекишечные проявления,
- «молчащая», бессимптомная, целиакия, при которой отсутствуют клинические симптомы, но обнаруживаются характерные серологические и гистологические изменения (см. ниже),
- латентная целиакия, диагноз которой устанавливается при отсутствии клинических симптомов и явных гистологических изменений тонкой кишки, но при наличии положительных серологических проб.

Классическая форма целиакии протекает с синдромом мальабсорбции различной степени тяжести и стеатореей. При тяжелой мальабсорбции у больного отмечаются диарея, выраженная потеря массы тела, гипопротеинемические отеки и другие признаки трофологической недостаточности. В основе развития диареи при глютенной энтеропатии лежат следующие механизмы:

- гиперсекреция электролитов и воды — в результате гиперрегенераторной атрофии и гиперплазии крипт;
- осмотический механизм — в результате вторичной лактазной недостаточности и стеатореи.

В части случаев на фоне целиакии может отмечаться не диарея, а запор, который связывают со снижением перистальтической активности кишечника.

Отсутствие изменений стула не исключает диагноза целиакии. Следует сказать, что стеаторея не всегда сопровождается отчетливо выраженной диареей. Необходимо обратить внимание на такие признаки, как плохо смывающиеся испражнения, видимые капельки жира на поверхности кала. Для стеатореи характерны похудание и признаки гиповитаминоза А (нарушение сумеречного зрения), К (кровоточивость), D (остеомаляция). Наиболее информативным, хотя и трудно выполнимым на практике способом, позволяющим объективно подтвердить наличие стеатореи, служит оценка содержания жира в кале, собранном за 24 ч. При качественной оценке о стеаторее свидетельствует наличие более 20 капель жира в поле зрения микроскопа при большом увеличении. По

данным количественного теста у здорового человека степень потери жира с каловыми массами составляет менее 7 г в сутки [14].

Многие авторы отмечают, что в последние десятилетия стали преобладать малосимптомные формы глютенной энтеропатии, когда это заболевание бывает трудно заподозрить и отличить от других патологических состояний [4, 14].

В **диагностике** целиакии большую вспомогательную роль играет выявление ее **внекишечных признаков**. Одним из самых ярких и типичных из них выступает *герпетиформный дерматит*, который проявляется сильным зудом и симметричной папулезно-везикулезной сыпью, наиболее часто располагающейся на коленях, локтях, плечах и ягодицах. Происхождение дерматита связывают с отложением IgA в сосочковом слое кожи. Несмотря на то, что только у относительно небольшой части пациентов с герпетиформным дерматитом выявляются симптомы, свидетельствующие о патологии *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), при гистологическом исследовании тонкой кишки практически во всех случаях определяются изменения, характерные для целиакии.

У больных целиакией может отмечаться также рецидивирующий *афтозный стоматит*. Аглютенная диета позволяет достичь разрешения изменений со стороны кожи и слизистых оболочек.

Анемия (железодефицитная или в части случаев смешанная — железо-, витамин B₁₂- и фолиевоедефицитная) — достаточно типичное гематологическое проявление как классической, так и малосимптомной целиакии.

При нелеченной целиакии у женщин возможно развитие *нарушений со стороны репродуктивной системы*: позднее наступление менархе, более ранняя менопауза, повышенная частота вторичной аменореи и бесплодия, риск невынашивания беременности и гипотрофии плода.

Нервно-психические нарушения при глютенной энтеропатии могут включать: гиперактивность или астеническое состояние, снижение когнитивных функций, раздражительность, депрессию, мигрень, образование кальцификатов в головном мозге, судороги, атаксию, проявления периферической нейропатии и миелопатии.

Изменения со стороны костно-мышечной системы развиваются вследствие нарушения усвоения пищевых веществ и системной воспалительной реакции и включают остеопению/остеопороз, остеомалицию, рахит, задержку роста, деформацию концевых фаланг по типу «барабанных палочек», дефекты эмали зубов. Иногда в клинической картине на первый план выступают проявления сочетающихся с целиакией диффузных заболеваний соединительной ткани — ревматоидного артрита, системной красной волчанки, синдрома Sjogren.

К другим заболеваниям, сочетание с которыми описано при глютеновой энтеропатии, относятся сахарный диабет 1-го типа (3–8%), аутоиммунные заболевания щитовидной железы (5%), аддисонова болезнь, гнездная алопеция, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз и др. В круг диагностического поиска необходимо включать также непереносимость лактозы, инвазию *Giardia*, синдром раздраженного кишечника, синдром избыточного бактериального роста, гипогаммаглобулинемическую, неклассифицируемую и коллагеновую спру [2–4, 14]. При целиакии повышен риск развития неходжкинской лимфомы кишечника и опухолей внекишечной локализации.

«Золотым стандартом» в диагностике глютеновой энтеропатии является **гистологическое исследование** слизистой оболочки тонкой кишки. Биопсийный материал можно брать начиная с уровня горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки, так как уже начальные отделы тонкой кишки подвергаются воздействию глютена. Необходимо получить не менее трех фрагментов слизистой оболочки из разных участков. В случае выявления в образцах желез Бруннера или желудочной метаплазии требуется повторное взятие биоптатов — из более дистальных отделов.

Выраженность гистологических изменений отражает тяжесть клинических проявлений и коррелирует со степенью гиперчувствительности к глютену. Отчетливые, классические симптомы целиакии обычно соответствуют III стадии гистологических изменений, а при малосимптомной или «молчащей» целиакии, как правило, отсутствуют признаки атрофии (стадии I и II по Marsh [21, 22]).

Несколько лет назад в практику введена немного видоизмененная гистологическая классификация Corazza и Villanacci [13]. Эти авторы выделя-

ют три степени гистологических изменений — А, В и С. Степень А соответствует стадиям I и II, степень В1 — стадиям IIIA и IIIB (их затруднительно различать при рутинном морфологическом исследовании), степень В2 — стадии IIIC по Marsh. Минимально выраженные изменения на стадии А не всегда позволяют с достоверностью поставить диагноз целиакии, их можно признать недостаточно специфичными. На стадии В, когда имеются явные признаки атрофии, диагноз становится убедительным [4].

Биопсия может привести к получению ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Гистологические изменения, сходные с наблюдаемыми при глютеновой энтеропатии (особенно на стадии А), могут обнаруживаться и при других патологических процессах в начальных отделах тонкой кишки — дуодените различной этиологии, язвенной болезни, паразитозах, ферментопатиях, избыточном бактериальном росте, инфекционном энтерите, тропической спру, аллергической энтеропатии, лучевом энтерите [4]. Типичные для целиакии признаки могут быть неотчетливо выраженными, оказаться невыявленными при недостаточном количестве ткани в образце, «пятнистом» типе поражения, вовлечении преимущественно дистальной части кишки.

Иммунологические методы диагностики включают определение антител (иммуноглобулинов классов А и G) к глютену, эндомизию, тканевой трансглутаминазе. Считают, что выработка антител и их титр прямо отражают степень сенсibilизации к глютену.

Чувствительность и специфичность различных серологических тестов у взрослых представлена в табл. 1 [30], из которой видно, что наиболее информативными из них являются определение антител к тканевой трансглутаминазе и эндомизию — anti-tTG и ЕМА. Ложноположительный

Таблица 1

Чувствительность и специфичность
различных серологических тестов на целиакию у взрослых, %

Тест	Чувствительность	Специфичность
Антитела к глиадину: класса IgA (AGA IgA)	<80 в 50% случаев	>80 у большинства обследуемых
класса IgG (AGA IgG)	Вариабельна	Не специфичны
Антитела к эндомизию класса IgA (ЕМА IgA)	96–97 (пищевод обезьян*), 90 (ткань пупочной вены человека*)	100
Антитела к тканевой трансглутаминазе: класса IgA (anti-tTG IgA)	90 — в общей популяции, 98 — в группах высокого риска	95 — в общей популяции, 98 — в группах высокого риска
класса IgG (anti-tTG IgG)	40	98

*Тестовый материал.

результат исследования на anti-tTG может наблюдаться в исходе вирусных инфекций [27].

Следует учесть, что хотя тест на anti-tTG и ЕМА обладает высокой специфичностью, его чувствительность снижается при развитии атрофии ворсин кишечника и при высоком числе *межэпителиальных лимфоцитов* (МЭЛ). Определение AGA сегодня не применяется в качестве первой линии диагностики целиакии вследствие недостаточной точности; информативность этого метода снижается с возрастом пациента. При врожденном дефиците IgA результаты тестов, в которых исследуются антитела класса IgA, могут оказаться отрицательными.

С целью повышения чувствительности и специфичности серологической диагностики разрабатываются новые методы, в частности определение антител к актину гладкомышечных клеток, антител к *деамидированным пептидам глиадина* (DGP) [9, 14]. Последний тест обладает более высокой чувствительностью и специфичностью, чем определение антител к глиадину. DGP — это токсичные пептиды, вызывающие мощную активацию Т-клеток, сходную с таковой при контакте естественного глиадина с tTG. Тест на антитела к DGP в будущем, вероятно, будет широко применяться в практике [5, 31].

Какие серологические тесты наиболее целесообразно использовать в качестве скрининга больных целиакией? Наиболее подходящим следует признать определение anti-tTG IgA, хотя его информативность все же не достигает 100%. При негативном тесте на anti-tTG IgA вспомогательное значение имеет определение ЕМА. Необходимо отметить, что даже одновременное определение anti-tTG и ЕМА имеет более низкую чувствительность по сравнению с гистологическим исследованием, которое способно выявить даже мягко выраженные изменения слизистой оболочки (см. ниже).

По данным американских авторов, параллельное исследование антител к DGP IgA и IgG и anti-tTG IgA обладает чувствительностью 79 и 95% (в группах обычного и высокого риска целиакии соответственно) и 100% специфичностью в сравнении с «золотым стандартом» — биопсией. Подобный подход даже в условиях врожденного дефицита IgA позволяет получить серологическое подтверждение целиакии. При выявлении антител обоих типов положительная предсказательная ценность достигает 100%. При отсутствии антител обоих типов отрицательная предсказательная ценность данного теста составляет 99–100%. Примерно в 2% случаев результаты тестов могут оказаться противоположными [33].

Целиакию можно признать «серонегативной», если у больного имеются типичные клинические проявления (герпетический дерматит, гастроэнтерологические симптомы) и выявлены характер-

ные изменения в биоптате тонкой кишки. В ситуации «серонегативности» следует обсудить вопрос о повторном исследовании антител в другой лаборатории, исключить врожденный дефицит IgA у больного и возможность ложноположительного результата биопсии.

Определение гаплотипа HLA в диагностике целиакии. Выявление гаплотипов HLA DQ2 и DQ8 с помощью полимеразной цепной реакции позволяет получить данные об общей распространенности целиакии в данной популяции и риске ее развития у конкретного пациента. Частота выявления определенного гаплотипа при целиакии:

- DR3-DQ2 или DR5/7-DQ2 — 95%,
- DR4-DQ8 — 5%.

Риск целиакии и тип HLA (учитывая, что в общей популяции риск ее развития менее 1%):

- у гомозиготов по DQ2 — повышен в 31 раз,
- у носителей DQ2/DQ8 — соответственно в 14 раз,
- у гомозиготов по DQ8 — в 10 раз,
- у гетерозиготов по DQ2 — в 10 раз,
- у гетерозиготов по DQ8 — в 2 раза,
- у пациентов, не имеющих гаплотипов DQ2 и DQ8, риск в 10 раз ниже, чем в общей популяции; при отсутствии этих гаплотипов диагноз целиакии можно отвергнуть [14].

Роль аглютиновой диеты в диагностике целиакии. Диагностическим критерием целиакии служит также положительный клинический, серологический и в части случаев гистологический ответ при соблюдении аглютиновой диеты. Оценивая клинический ответ, необходимо помнить об эффекте плацебо. Известно, например, что лечебный эффект плацебо при функциональных расстройствах кишечника может наблюдаться более чем в половине случаев. Рекомендую пациенту продукты, не содержащие глютен, нельзя исключить, что положительный эффект такой диеты связан с элиминацией других пищевых веществ. Таким образом, чисто симптоматический ответ на аглютиновую диету, особенно преходящий, не может служить надежным критерием целиакии.

Более достоверными являются гистологическое исследование уровня антител и биопсия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. У больных целиакией на фоне строгого соблюдения аглютиновой диеты уровень антител в крови снижается в течение ближайших 3–12 мес [14]. Биопсию следует проводить не ранее 12–18 мес соблюдения аглютиновой диеты; положительная динамика выражается в виде уменьшения глубины крипт, восстановления нормальной архитектоники ворсинок, однако число МЭЛ, как правило, остается повышенным [4].

Как указывалось выше, у части больных — носителей гаплотипов HLA DQ2, DQ8 глютен-

вая энтеропатия протекает с неотчетливыми клиническими проявлениями, без атрофии эпителия кишечника и наличия антител в диагностически значимых титрах; такие случаи обозначают терминами «скрытая целиакия» или «пограничная энтеропатия» [4]. Клинические проявления поддаются коррекции при соблюдении аглютеновой диеты [29, 34].

Провокационная проба с глютенom.

В случае когда выявлены недостаточно специфические гистологические изменения, соответствующие стадии А, а титр антител не достигает диагностических значений, для установления диагноза глютенной энтеропатии не хватает требуемых обоснований. В такой ситуации рекомендуется применение более широкого спектра серологических проб и/или провокационной пробы с глютенom («целевой» уровень потребления глютена соответствует 4 кусочкам хлеба в день). При проведении провокационной пробы каждые 4–6 нед осуществляется контроль титра ЕМА и anti-tTG. При развитии диареи и/или получении положительного результата исследования антител показана эндоскопия с биопсией. При отсутствии антител в диагностическом титре спустя 3–6 мес «провокации» необходимо пересмотреть диагноз и обсудить индивидуальный план ведения пациента [4].

Синдром раздраженного кишечника

СРК представляет собой функциональное расстройство, в основе развития которого лежат отрицательное психосоциальное воздействие и изменение висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника [1].

Современные диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника известны как Римские критерии III [15].

- Основные симптомы: рецидивирующая боль в животе или дискомфорт*, наблюдающиеся по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 мес, связанные с двумя или более из нижеследующих признаков:

- уменьшение боли после дефекации или отхождения газов;

- появление боли имеет связь с изменением частоты стула;

- появление боли имеет связь с изменением формы стула.

- Дополнительные симптомы:

- патологическая частота стула (менее 3 раз в неделю или более 3 раз в день);

- патологическая форма стула (комковатый/твердый или жидкий/водянистый);

- натуживание при дефекации;

- императивный позыв или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие.

- Примечания: критерии присутствуют в течение последних 3 мес при условии появления

симптомов не менее чем 6 мес назад; *дискомфорт означает неприятное ощущение, не описанное как боль.

В клинической картине СРК важное место занимают **внекишечные проявления**, которые при тщательном расспросе можно выявить практически у каждого пациента и которые, по всей вероятности, отражают невротическое состояние больного: дизурия, чувство раннего насыщения, тошнота, фибромиалгия, диспареуния, боли в пояснице, мигрень, неудовлетворенность вдохом, ощущение кома в горле и др. Характерны разнообразные психические нарушения: навязчивые состояния, патологическая тревога, отчетливая тенденция к депрессии, астения.

СРК — «**диагноз исключения**», который устанавливается при условии отсутствия органических заболеваний ЖКТ. Поскольку симптомы, описанные в Римских критериях, недостаточно специфичны, важное значение имеет выявление так называемых «симптомов тревоги», которые ставят под сомнение диагноз СРК: немотивированная потеря массы тела, наличие симптомов в ночное время, постоянная интенсивная боль в животе как единственный ведущий симптом поражения ЖКТ, начало заболевания в пожилом возрасте, рак толстой кишки у родственников, наличие лихорадки, признаки органических заболеваний при осмотре (например, гепатомегалия, спленомегалия, пальпируемое образование в животе), примесь крови в каловых массах, лейкоцитоз в крови, анемия, повышение СОЭ, изменения в биохимическом анализе крови.

В круг дифференциальной диагностики СРК необходимо включать непереносимость лактозы, глютенную энтеропатию, *хронические воспалительные заболевания кишечника* — (ХВЗК) — болезнь Крона и язвенный колит, а также инфекции и паразитозы, синдром избыточного бактериального роста, опухоли кишечника, дивертикулярную болезнь кишечника, ишемический колит, хронический панкреатит, тиреотоксикоз и сахарный диабет с автономной диабетической энтеропатией. Необходимо также исключить развитие симптомов СРК из-за нерационального питания — употребления жирной пищи, алкоголя, кофе, продуктов и напитков, способствующих газообразованию, вследствие переизбытка, изменения привычного режима приема пищи, воздействия лекарств (слабительных, антибиотиков, препаратов калия, железа, желчных кислот) [1].

По заключениям экспертов, из-за достаточно низкой вероятности выявления органического заболевания у больного с типичными проявлениями СРК и при отсутствии «симптомов тревоги» проведение дополнительных диагностических обследований (даже таких несложных, как биохимический анализ крови, исследование функции щитовидной железы, анализ кала для исключения паразитоза,

Таблица 2

Вероятность выявления различных заболеваний у больных с ранее установленным диагнозом СРК по сравнению с общей популяцией, %

Органические заболевания ЖКТ	СРК	Общая популяция
Колит/ХВЗК	0,51–0,98	0,3–1,2
Колоректальный рак	0–0,51	0–6
Целиакия	3,6	0,7
Инфекция ЖКТ	0–1,5	—
Нарушение функции щитовидной железы	4,2	5–9
Непереносимость лактозы	38	26

Таблица 3

Частота выявления диагностических признаков целиакии, ХВЗК и непереносимости лактозы в группе обследованных с диагнозом СРК и в общей популяции, %

Признак	СРК, n=492	Общая популяция, n=458	Значение р
Антитела, характерные для целиакии	7,2	4,9	0,14
Гистологические изменения при целиакии	1,2	0,4	0,29
Антитела, характерные для ХВЗК	24,9	31,9	0,012
Непереносимость лактозы	23,6	26,4	Различие недостоверно

использование методов визуализации) признано не обязательным (рекомендации уровня 1С) [11].

Излишнее дополнительное обследование на этом этапе может быть не только дорогостоящим, но и вредным для психического состояния больного [19]. Одним из важных опорных пунктов распознавания СРК служит положительный эффект первого курса терапии, так что часто диагноз устанавливается *ex juvantibus*. Улучшение или хотя бы отсутствие ухудшения состояния больного является важным моментом в решении вопроса о том, следует ли проводить дополнительное обследование [8].

Трудности дифференциальной диагностики СРК и целиакии. Учитывая сходство клинической симптоматики, проведение дифференциальной диагностики СРК и глютеновой энтеропатии становится наиболее актуальным, когда у пациента имеет место диарея (формы IBS-D и IBS-M).

По мнению американских экспертов, ключевые пункты, которые помогают распознать функциональный характер диареи, — это продолжительность симптомов более 1 года, при этом отсутствие похудания, диареи в ночное время, необходимость натуживания при дефекации [11]. Однако преобладание запора (IBS-C) также не исключает возможного наличия целиакии.

В одном из исследований при оценке частоты выявления органических заболеваний, в том числе целиакии, у больных с ранее установленным диагнозом СРК по сравнению с общей популяцией не получено достоверных различий (табл. 2) [11].

В табл. 3 показана частота выявления различ-

ных диагностических признаков целиакии, ХВЗК и непереносимости лактозы в группе, состоявшей из 492 больных с диагнозом СРК, установленным на основании Римских критериев II, в сравнении с группой контроля, включавшей 458 обследованных общей популяции [11].

Согласно представленным в табл. 2 и 3 данным, нет оснований считать, что «под маской» СРК происходит накопление случаев нераспознанных серьезных органических заболеваний, в том числе целиакии. В то же время результаты других работ вступают в противоречие с приведенными выше. Проблеме изучения возможного течения целиакии «под маской» СРК посвящен систематический обзор, в котором проведен анализ 14 исследований по типу «серии случаев» и «случай—контроль», включавших в общей сложности 4204 пациента. В 2278 (54%) наблюдений на основании соответствующих диагностических критериев установлен диагноз СРК. Проводилось сравнение частоты выявления различных серологических и гистологических маркеров целиакии в этой группе и группе контроля; в последней показатель «относительного риска» выявления того или иного отклонения принят за 1,0. По итогам анализа установлено, что в группе больных с диагнозом СРК «относительный риск» выявления AGA IgA составляет 3,40, ЕМА или anti-tTGA — 2,94, гистологических признаков целиакии — 4,34 [7, 11].

Таким образом, остается широко обсуждаемым вопрос о возможно нераспознанных случаях глютеновой энтеропатии, скрывающихся «под маской» диагноза СРК, если последний установлен только

на основании Римских критериев и исключения «симптомов тревоги». Продолжаются исследования, посвященные этой проблеме и многолетнему наблюдению за течением СРК и его исходами.

В этой связи американские ученые задались вопросом, является ли экономически обоснованным обследование всех пациентов с диагнозом СРК на предмет исключения целиакии. Оценивалось соотношение «цена—эффективность» подобного обследования по сравнению с эмпирическим лечением больных с СРК. Анализ показал, что тактика активного поиска целиакии оправдана с экономической точки зрения только в группах высокого риска (см. выше), в которых распространенность гиперчувствительности к глютену может составлять более 8%. Исследователи делают оговорку, что в каждой конкретной ситуации на решение врача о необходимости дополнительных исследований влияют такие факторы, как распространенность глютенковой энтеропатии среди местного населения, стоимость курса лечения указанных больных, качество лабораторных исследований [32, 35].

По мнению American College of Gastroenterology, в группах пациентов с СРК с диареей (IBS-D) и СРК смешанного типа (IBS-M) желательно проводить скрининг на целиакию в виде исследования высокоспецифичных anti-tTG и ЕМА (рекомендации уровня 1В) [11].

Вопрос о необходимости проведения биопсии из горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки всем больным при подозрении на целиакию остается спорным. Большинство исследователей склоняются к тому, что биопсию следует проводить всем больным, у которых уже выявлены антитела, типичные для целиакии, либо имеются клинические признаки, подозрительные в отношении возможного наличия этого заболевания, например анемия, остеопения, гиповитаминоз, «необъяснимое» похудание и др. (даже в отсутствие антител). Если пациент относится к группе высокого риска гиперчувствительности к глютену, гистологическое исследование показано, также даже при отсутствии специфических антител.

Вероятно, в ближайшее время более широкое распространение получит генетическое тестирование пациентов. Выявление специфических для целиакии гаплотипов DQ2 и DQ8 существенно облегчит задачу дифференциальной диагностики.

Серьезность несвоевременного распознавания целиакии заключается в возможном развитии трагических последствий — тяжелой и подчас рефрактерной к лечению мальабсорбции, глубокой анемии и остеопороза, нарушения функций репродуктивной системы, вероятности снижения качества жизни, возникновения злокачественных новообразований. По данным американских исследователей, срок от появления первых признаков глютенковой энтеропатии и до постановки пра-

вильного диагноза составляет в среднем 11 лет [17]. Основная причина несвоевременного распознавания целиакии, по-видимому, состоит в том, что классическая форма течения болезни стала встречаться существенно реже; врачи порой недооценивают внекишечные проявления болезни, а связь с другими аутоиммунными синдромами остается нераспознанной. К вероятным причинам ошибок в диагнозе можно отнести и применение недостаточно чувствительных методов серологической диагностики, недооценку возможностей гистологического исследования.

Общие принципы лечения диареи при глютенковой энтеропатии и СРК

В данной статье мы не рассматриваем особенности специфического лечения каждого из этих заболеваний. Нельзя не подчеркнуть, что основной метод лечения целиакии подразумевает строжайшее соблюдение аглютенковой диеты (исключение из рациона продуктов из пшеницы, ржи, ячменя, овса, ограничение употребления крахмала). Разрешен прием пищи из гречневой, рисовой и кукурузной круп. Лечебное действие диеты часто проявляется уже в течение первого месяца ее соблюдения, но может быть отсроченным. При выраженном синдроме мальабсорбции возникает необходимость в специальном энтеральном питании и медикаментозной коррекции нарушений коллоидно-осмотического гомеостаза, парентеральном введении препаратов белка, назначении витаминов и препаратов железа. С целью коррекции нарушений пищеварения, создания «функционального покоя» и благоприятных условий для регенерации слизистой оболочки тонкой кишки показан прием ферментных препаратов. Исследуется эффективность пробиотиков в лечении больных целиакией, в частности возможность создания средств на основе бактерий, принимающих участие в расщеплении глютена.

Симптоматическое лечение диареи как при целиакии, так и при СРК должно быть направлено на основные патогенетические механизмы ее возникновения. При наличии диарейного синдрома без лихорадки и патологических примесей в кале рекомендуется применение мер по регидратации, а также назначение обволакивающих и вяжущих средств — Смекта® (диосмектит) по 1–2 порошка 3–4 раза в сутки или висмута субцитрата по 120 мг 3 раза в сутки.

Смекта® — препарат, основное действующее вещество которого представляет собой алюмосиликат кристаллического строения. Это порошок с размерами частиц 1–3 мкм, каждая из которых состоит из множества пластин. Благодаря слоистой структуре площадь поверхности 1 г порошка составляет 100 м². Диосмектит удерживается на поверхности кишечного эпителия в течение 6 ч

и более. В просвете кишечника он сорбирует желчные кислоты, соляную кислоту, пепсин, энтеротоксины, газы, непереваренные сахараиды, инфекционные агенты и улучшает реологические свойства слизи. Изолируя патогенные и раздражающие вещества, диосмектит обеспечивает дезинтоксикацию и оказывает антидиарейное действие. Эффективность его по сравнению с плацебо в лечении пациентов с функциональной диареей и острой диареей различного происхождения доказана в многочисленных исследованиях у детей и взрослых [10, 16, 36].

С целью снижения перистальтической активности и повышения тонуса анального сфинктера

возможно назначение антагониста μ -опиоидных рецепторов (лоперамида по 2–4 мг 4 раза в сутки). Антидиарейным эффектом обладает также адсорбент желчных кислот холестирамин (внутри по 4 г 4 раза в сутки).

Заключение

Тщательное наблюдение за пациентами и своевременное назначение соответствующих лекарственных средств позволяют быстро достичь адекватного лечебного эффекта и стабилизировать состояние пациентов.

Список литературы

1. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 7. — С. 25–29.
2. Парфенов А.И. Глютенчувствительная целиакия — от диагноза к лечению // Рус. мед. журн. — 2007. — № 6. — С. 458–464.
3. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Сабельникова Е.А. Современная концепция, дефиниция и классификация целиакии: Материалы V съезда науч. об-ва гастроэнтерологов России. — М.: Анахарсис, 2005. — С. 473–475.
4. Хомерики С.Г. Патогенетические особенности и морфологические проявления целиакии // Consilium medicum. — 2007. — (прил. 1 «Гастроэнтерология»). — С. 34–37.
5. Agardh D. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for the identification of childhood celiac disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 5, N 11. — P. 1276–1281.
6. Alonso Cotoner C., Casellas Jorda F., Chicharro Serrano M.L. Iron deficiency: not always blood losses // An. Med. Interna. — 2003. — Vol. 20, N 5. — P. 227–231.
7. Barclay L. Celiac disease linked to irritable bowel syndrome // Arch. Intern. Med. — 2009. — Vol. 169. — P. 651–658.
8. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P. 652–668.
9. Carroccio A., Brusca I., Iacono G. et al. IgA anti-actin antibodies ELISA in coeliac disease: a multicentre study // Dig. Liver Dis. — 2007. — Vol. 39, N 9. — P. 818–823.
10. Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 22, N 12. — P. 2266–2272.
11. Chey W.D. The complicated functional bowel disease patient: centrally acting agents and other treatment modalities // AGA Institute spring postgraduate course syllabus «Applying new evidence to clinical practice». — 2009. — P. 913–946.
12. Cook H.B., Burt M.J., Collett J.A. et. al. Adult coeliac disease: prevalence and clinical significance // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — Vol. 15, N 9. — P. 1032–1036.
13. Corazza G.R., Villanacci V. Coeliac disease // J. Clin. Pathol. — 2005. — Vol. 58. — P. 573–574.
14. Crowe S.E. Recognising and managing celiac sprue // AGA Institute spring postgraduate course syllabus «Applying new evidence to clinical practice». — 2009. — P. 665–694.
15. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130, N 5. — P. 1377–1390.
16. Dupont C., Foo J.L., Garnier P. et al. Oral diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children with acute watery diarrhea // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 7, N 4. — P. 456–462.
17. Green P.H.R., Stavropoulos S.N., Panagi S.G. et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96, N 1. — P. 126–131.
18. Lindh E., Ljunghall S., Larsson K. et al. Screening for antibodies against gliadin in patients with osteoporosis // J. Intern. Med. — 1992. — Vol. 231. — P. 403–406.
19. Longstreth G.F., Drossman D.A. Severe irritable bowel and functional abdominal pain syndromes: managing the patient and health care costs // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 3, N 4. — P. 397–400.
20. Maiuri L., Ciacci C., Ricciardelli I. et al. Unexpected role of surface transglutaminase type II in celiac disease // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129, N 5. — P. 1400–1413.
21. Marsh M.N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102, N 1. — P. 330–354.
22. Marsh M.N., Crowe P.T. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity // Baillieres Clin. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 9. — P. 279.
23. Mazzarella G., Maglio M., Paparo F. et al. An immunodominant DQ8 restricted gliadin peptide activates small intestinal immune response in *in vitro* cultured mucosa from HLA-DQ8 positive but not HLA-DQ8 negative coeliac patients // Gut. — 2003. — Vol. 52. — P. 57–62.
24. McCann J.P., Nicholls D.P., Verzin J.A. Adult coeliac disease presenting with infertility // Ulster Med. J. — 1988. — Vol. 57. — P. 88–89.
25. Meloni G.F., Dessole S., Vargiu N. et al. The prevalence of coeliac disease in infertility // Hum. Reprod. — 1999. — Vol. 14. — P. 2759–2761.
26. Murray J.A. Celiac disease in patients with an affected member, type 1 diabetes, iron-deficiency, or osteoporosis? // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128, N 4. — P. 147.
27. Pastore S. et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies and infectious diseases in children // Focused Clinical Updates. Digestive disease week. — 2008. — Abstract S1254.
28. Patterson R.N., Johnston S.D. Iron deficiency anemia: are the British Society of Gastroenterology guidelines being adhered to? // Postgrad. Med. J. — 2003. — Vol. 79, N 930. — P. 226–228.
29. Rostani K., Kerckhaert J., Blomberg B.M.E. et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiacs: disappointing in clinical practice // Am. J. Gastroenterol. — 1990. — Vol. 94. — P. 888–894.

30. *Rostom A., Dube C., Cranney A.* et al. The diagnostic accuracy of serological tests for celiac disease: A systematic review // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 128, N 4, suppl. 1. — P. 38–46.
31. *Schwartz E., Kahlenberg F., Sack U.* et al. Serologic assay based on gliadin-related nonapeptides as a highly sensitive and specific diagnostic aid in celiac disease // *Clin. Chem.* — 2004. — Vol. 50, N 12. — P. 2370–2375.
32. *Spiegel B.M., DeRosa V.P., Gralnek I.M.* et al. Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost-effectiveness analysis // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 126, N 7. — P. 1721–1732.
33. *Sugai E.* et al. Celiac disease serology with very high accuracy may obviate diagnostic intestinal biopsy in different clinical scenarios // *Focused Clinical Updates. Digestive disease week*. — 2008. — Abstract M1212.
34. *Tursi A., Brandimarte G.* The symptomatic and histologic response to a gluten-free diet in patients with borderline enteropathy // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 36, N 1. — P. 13–17.
35. *Van Koppen Ellen J.* et al. Long-term health and quality-of-life consequences of mass screening for childhood celiac disease: A 10-year follow-up study // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 123. — P. 582–588.
36. *Yao-Zong Y., Shi-Rong L., Delvaux M.* Comparative efficacy of dioctahedral smectite (Smecta) and a probiotic preparation in chronic functional diarrhea // *Dig. Liver Dis.* — 2004. — Vol. 36, N 12. — P. 824–828.

УДК 616.351-089.87 + 616.348-089

Возможности виртуальной колоноскопии в скрининге колоректального рака и аденоматозных полипов

Е.Ю. Хомутова, Ю.Т. Игнатьев, В.Л. Полуэктов, Ю.Г. Филиппова

(ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»,
ГУЗ Омской области «Областная клиническая больница»)

Potentials of virtual colonoscopy in screening of colorectal cancer and adenomatous polyps

Ye.Yu. Khomutova, Yu.T. Ignat'yev, V.L. Poluektov, Yu.G. Filippova

Цель исследования. Определение возможности виртуальной колоноскопии (ВКС) в выявлении новообразований толстой кишки и представление метода в качестве возможного для скрининга колоректального рака (КРР).

Материал и методы. В исследование были включены 148 пациентам в возрасте от 2 до 82 лет. Показаниями для проведения ВКС являлись: жалобы на изменение нормального режима функционирования толстой кишки, положительный результат теста на онкомаркеры, наличие скрытой крови в анализах кала.

Результаты. Всего при ВКС было выявлено 85 объемных образований, из которых 12 оказались колоректальным раком, остальные 73 – полипами. Минимальный размер полипа составлял 4 мм в диаметре. Чувствительность ВКС по сравнению с эндоскопической колоноскопией в отношении выявления объемных образований составила 93%, специфичность – 78%.

Выводы. Данная методика показана при неполной или противопоказанной эндоскопической колоноскопии, изучении престенотических отделов кишки, у детей для выявления аномалий развития. ВКС может быть рекомендована для скрининговых программ диагностики патологии толстой кишки.

Ключевые слова: виртуальная колоноскопия, полипы, толстая кишка, колоректальный рак.

Aim of investigation. Assessment of capability of virtual colonoscopy (VCS) in revealing of neoplasms of the large intestine and representation of it as a probable method for screening diagnostics colorectal cancer (CRC).

Material and methods. Original study have included 148 patients in the age of 2 to 82 years. Indications for VCS were: complaints of change of a normal bowel habit, positive test for tumor markers, positive fecal occult blood test.

Results. Overall 85 mass lesions have been revealed at VCS, of which 12 appeared to be colorectal cancer, the other 73 – polyps. The smallest polyp was 4 mm in size. Sensitivity of VCS in comparison to endoscopic colonoscopy in revealing of mass lesions was 93%, specificity – 78%.

Conclusions. This procedure is indicated at incomplete or contraindicated endoscopic colonoscopy, studying of prestenotic regions of intestine, at children for revealing anomalies of development. VCS can be recommended for screening programs of diagnostics of diseases of the large intestine.

Key words: virtual colonoscopy, polyps, large intestine, colorectal cancer.

По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется более 500 тыс. случаев *коло-ректального рака* (КРР). В развитых странах мира КРР стоит на 2-м и 3-м местах в структуре смертности от онкологических заболеваний. Наибольшая частота развития КРР отмечается в США, Канаде, странах Западной Европы и России [8].

Тревожным является тот факт, что на 100 новых больных раком толстой кишки приходится более 70 умерших на первом году с момента установления диагноза. Данное обстоятельство обусловлено тем, что в России при первичном обращении к врачу запущенные формы рака (III–IV стадий) диагностируются у 71,4% пациентов при локализации опухоли в ободочной кишке и у 62,4% — в прямой кишке [1].

Считается, что рак развивается из полипов, которые рассматриваются как предраковое заболевание [4]. В современной онкологии на первый план выходит проблема выявления и лечения доброкачественных предраковых новообразований, особенно таких, которые в течение многих лет могут протекать абсолютно бессимптомно и выявляются либо случайно, либо при скрининге [7]. Учитывая, что в странах с большим населением и обширной территорией, к которым относится Россия, массовый скрининг опухолей толстой кишки (с обязательным включением в программу обследования эндоскопической колоноскопии) весьма затруднен, и дополнительное внедрение малоинвазивных достаточно информативных методик, таких как *виртуальная колоноскопия* (ВКС), позволит улучшить раннее выявление опухолевых процессов. ВКС в последнее время все больше завоевывает популярность в зарубежных странах [5, 9], в то время как в России этому вопросу посвящено незначительное количество исследований [3].

Целью нашего исследования явилось определение возможностей ВКС в диагностике патологии толстой кишки.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 148 больных в возрасте от 2 до 82 лет (средний 57 лет) с различной патологией толстой кишки. Среди них было 95 мужчин (64%) и 53 женщины (36%). Все пациенты (или их родители) дали согласие на проведение ВКС. Всем была проведена также эндоскопическая колоноскопия. Оперативное вмешательство выполнено 28 пациентам с опухолевыми заболеваниями.

Подготовка к исследованию (очистка кишечника) проводилась двумя способами. У 42 (28,3%) человек очищение толстой кишки осуществлялось с помощью клизм («до чистой воды»), 106 (72,7%) принимали в этих целях препарат

фортранс — изотонический раствор полиэтиленгликоля и электролитов (Fortrans, «Ipsen», Франция). Каждый из этих вариантов обеспечивал оптимальное очищение толстой кишки перед исследованием. Способ подготовки выбирался пациентом самостоятельно или после консультации с лечащим врачом.

ВКС предполагает предварительное раздувание толстой кишки воздухом (или углекислым газом), который подается аппаратом Боброва через прямую кишку под давлением 20–40 мм рт. ст. в объеме 2–3 л. Для контроля давления вводимого газа при заполнении толстой кишки использовалась авторская модифицированная модель аппарата Боброва, на которую получен патент [2]. Все пациенты хорошо переносили процедуру — не было случаев отказа продолжать исследование. Степень заполнения толстой кишки воздухом (углекислым газом) оценивалась нами после получения обзорных *мультиспиральных компьютерных* (МСКТ) изображений. Для исключения ощущения дискомфорта пациентам был рекомендован прием спазмолитического препарата но-шпа (No-spa, «Sanofi-Chinoin», Венгрия) за 1–1,5 ч до исследования.

Виртуальная колоноскопия осуществлялась на 6-срезовом компьютерном томографе «Brilliance» фирмы «Philips» при следующих параметрах: 100 мАс, 120 кВ, коллимация 6×0,75, шаг 0,9, толщина среза 1,5 мм. Во всех случаях исследование выполнялось в положении пациента на спине и на животе. Добавочный объем воздуха вводили перед исследованием на животе. Внутривенное введение рентгеноконтрастных препаратов не проводилось. Лучевая нагрузка на одного пациента составляла 4,1 мЗв.

Реконструкция изображений осуществлялась по стандартным протоколам и передавалась на рабочую станцию, которая обеспечивала работу в различных форматах. Интерпретация полученных аксиальных срезов дополнялась использованием различных программ: двухмерных *многоплоскостных реконструкций* (МПР); трехмерных внутриполостных реконструкций; виртуальной диссекцией (виртуальной макроморфологией), которая позволяла создать виртуальный продольный разрез толстой кишки по центральной ее оси для получения плоскостного обзора внутренней поверхности кишки; программой АОН (CAD) — автоматического поиска участка, подозрительного на новообразование; программой cleansing (компьютерное очищение от эндолуминальных включений); цветным картированием.

Выявленные в ходе исследования образования были внесены в протоколы интерпретации с обязательным указанием их локализации, размера, описанием формы, количества в определенном сегменте. Результаты ВКС сравнивали с показателями проводимой всем пациентам эндоскопической колоноскопии и гистологическими прото-

колами изучения удаленных образований. Объем эндоскопической колоноскопии в большинстве случаев был полным (73%), однако иногда осмотреть всю толстую кишку не удавалось из-за ее индивидуальных особенностей или наличия послеоперационных стенозов.

Результаты исследования и их обсуждение

Диагностика патологии толстой кишки направлена прежде всего на выявление объемных образований [6]. При эндоскопической *фиброколоноскопии* (ФКС) из 148 человек исследуемой груп-

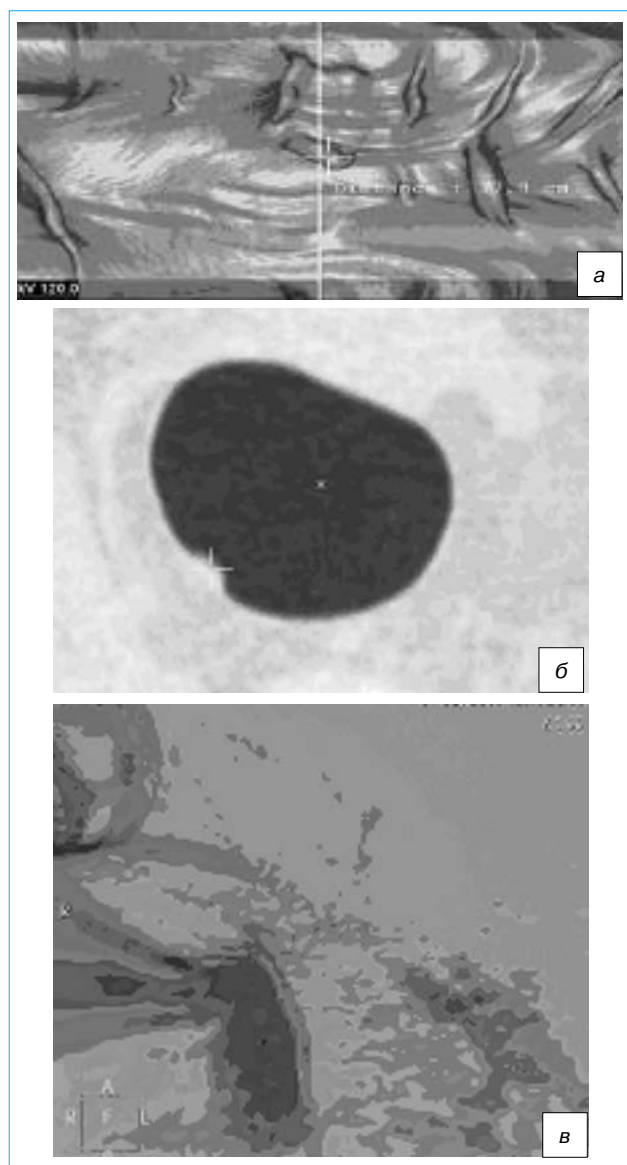


Рис. 1. Пациентка 29 лет. Множественные полипы толстой кишки от 4 до 12 мм (наследственный аденоматоз):
а — ВКС — эндоскопическое окно;
б — ВКС — эндоскопическое окно (цветное картирование);
в — ВКС — программа виртуальной диссекции

пы у 68 (46%) было выявлено 72 образования размерами от 3 до 60 мм. Замечено, что поражения больших размеров чаще локализовались в правых отделах толстой кишки, тогда как образования среднего размера были распределены равномерно. При виртуальной колоноскопии отделов кишки, осмотренных при эндоскопической колоноскопии, выявлены 67 (93%) образований из 72 у 65 (44%) из 148 пациентов. У 3 человек (2% от исследуемой группы) при ВКС не было обнаружено 5 образований (7% от всех выявленных при ФКС) из-за их небольшого размера (3 мм). Таким образом, чувствительность ВКС по сравнению с эндоскопической колоноскопией составила 93%. Минимальный размер выявленного полипа при ВКС составлял 4 мм в диаметре (рис. 1). Так как за стандарт диагностики были приняты данные традиционной эндоскопической колоноскопии, то чувствительность виртуальной колоноскопии в отношении выявления объемных образований составила 93%, специфичность — 78%.

Дополнительно при ВКС обнаружены 6 образований у 6 из 148 человек исследуемой группы (в отделах толстой кишки, недоступных для осмотра при эндоскопической колоноскопии). У 1 из этих пациентов при гистологическом исследовании установлен рак толстой кишки.

Всего при ВКС у 71 (48%) пациента из 148 выявлено 73 объемных образования, из которых 10 (14%) оказались колоректальным раком, остальные 63 (86%) — полипами (рис. 2). Из числа последних 23 (37%) расценены как плоские полипы (основание больше высоты в 2 раза). Визуализировались они в виде полуовального утолщения на стенке кишки. Лучшая их визуализация была в программе эндоскопического окна. Для повышения чувствительности в выявлении небольших полипов необходимо было сопоставление изображения толстой кишки в положениях пациента на спине и животе. «Сидячих» полипов было 36 (57%), полипов на ножке — 4 (6%) — рис. 3. Они достаточно хорошо визуализировались на аксиальных срезах и в программе эндоскопического окна.

Колоректальный рак, обнаруженный у 10 (7%) из 148 обследованных, имел различный характер роста и локализацию. Экзофитный рост опухоли был у 4 (40%) из 10 пациентов с новообразованиями толстой кишки. У 1 из этих 4 пациентов небольшой экзофитный рак (до 20 мм) выглядел идентично плоскому полипу и был верифицирован только при гистологическом исследовании. Более крупные экзофитные опухоли размером от 20 до 50 мм в диаметре (у 3 человек — 75% от всех больных с экзофитными опухолями) имели вид асимметричных фокальных полиповидных разрастаний с наличием утолщенной стенки. У 6 пациентов из 10 карцинома имела циркулярное распространение. При таком распространении

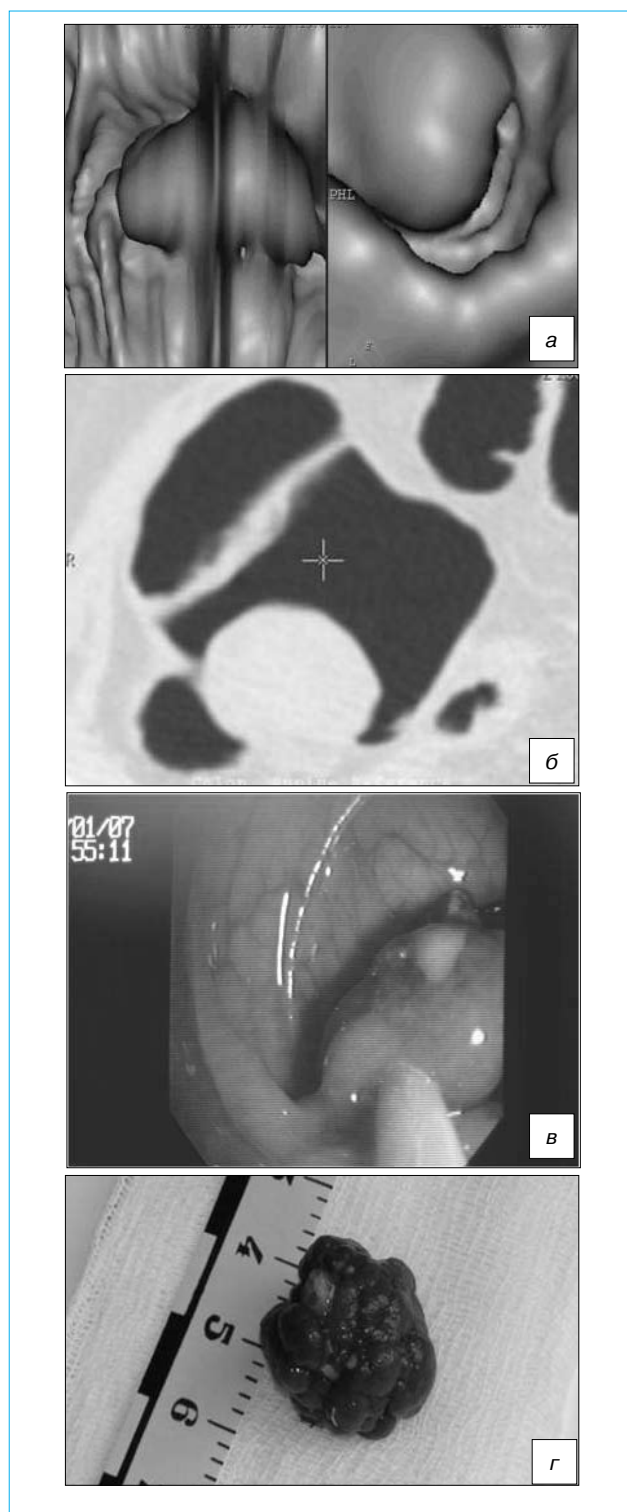


Рис. 2. Пациент 71 года. Объемное образование (по данным гистологии — ворсинчатая аденома) нисходящего отдела толстой кишки 12 мм в диаметре:
а — ВКС — программа виртуальной диссекции (левый фрагмент) и программа эндоскопического окна (правый фрагмент). Определяется образование, перекрывающее просвет кишки;
б — МСКТ, аксиальная проекция;
в — эндоскопическая колоноскопия;
г — макропрепарат удаленного полипа

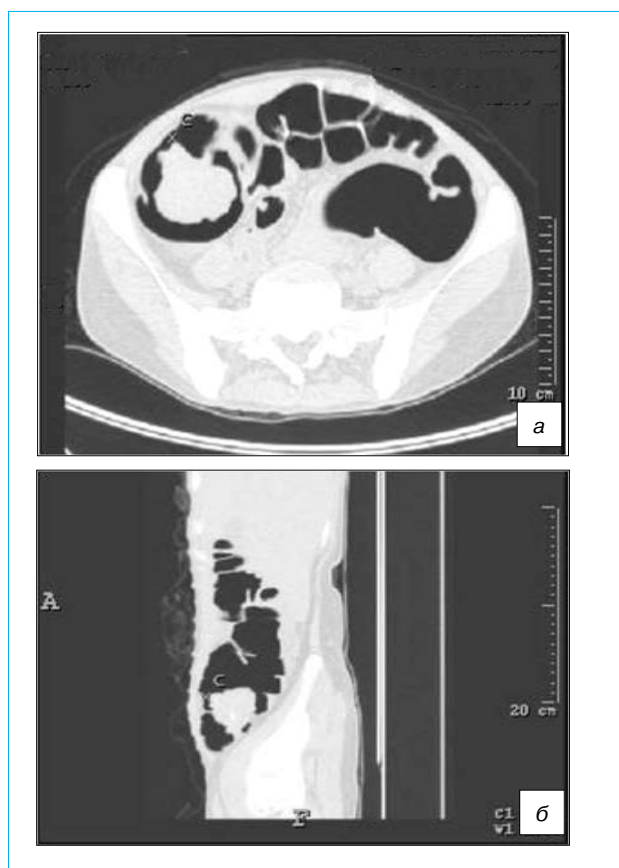


Рис. 3. Пациентка 38 лет. Объемное образование слепой кишки (по данным гистологии — аденома) размером 10×13 мм на тонкой ножке:
а, б — МСКТ — мультипланарные реконструкции

отмечалось утолщение кишечной стенки, сужение просвета кишки, что позволяло более достоверно сделать заключение о карцине (рис. 4). У 5 пациентов из 10 обнаружены увеличенные брыжеечные лимфоузлы, а у 2 — метастазы в печени. Изучение стенки кишки, паракишечных тканей, паренхиматозных органов доступно для ВКС. Изменения в них визуализируются на аксиальных срезах и реконструированных мультипланарных изображениях. Оценка состояния стенки кишки, периколитические изменения, а также изменения в паренхиматозных органах позволяют более достоверно судить о стадийности онкологического процесса.

Дивертикулы, выявленные у 18 (12%) из 148 обследованных, визуализировались на аксиальных срезах и в программе «слепка» кишки как наполненные воздухом локальные выпячивания стенки диаметром от 5 до 12 мм (рис. 5). Размеры их колебались от 5 до 25 мм. В программах эндоскопического окна и виртуальной диссекции отверстия дивертикулов определялись в виде полностью темных кругов. Сложности диагностики возникали при заполнении дивертикулов каловыми массами. В этом случае 3D-постпроцессорная

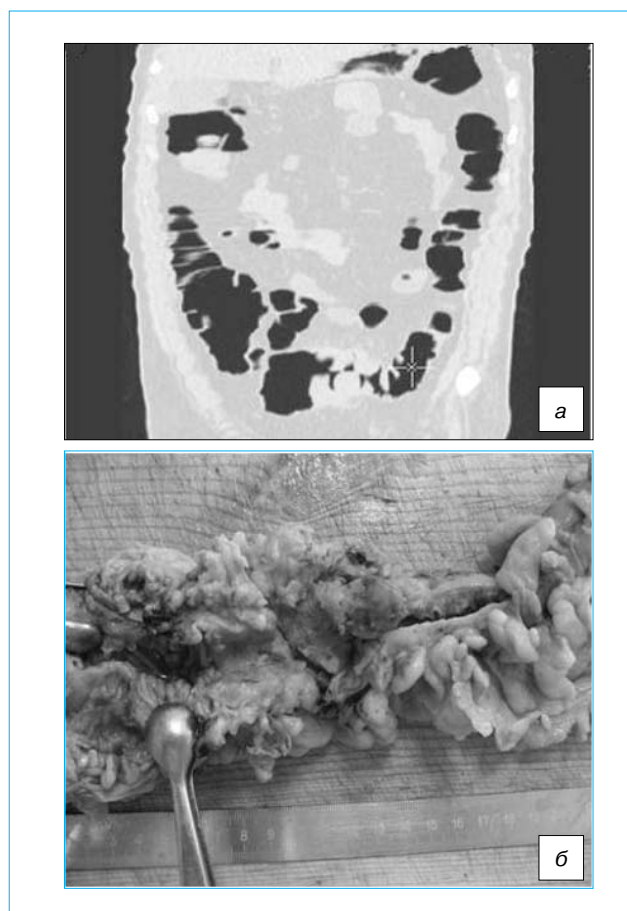


Рис. 4. Пациент 55 лет. Карцинома сигмовидной кишки:
 а — МСКТ — мультисекционная реконструкция. Определяется циркулярное сужение просвета за счет значительно утолщенной стенки на протяжении 11 см;
 б — макропрепарат удаленной опухоли после левосторонней гемиколонэктомии

программа не информативна, а информативны аксиальные срезы, реконструированные мультипланарные изображения, цветная карта.

У 23 (15,5%) из 148 пациентов исследование выполнялось по поводу воспалительного процесса в толстой кишке. Язвенный колит при ВКС проявлялся следующими симптомами: диффузное утолщение слизистой оболочки, неровность и исчерченность внутреннего контура за счет изъязвления, сморщивание просвета, увеличение брыжеечных лимфоузлов до 10–12 мм (у 14 пациентов, 9,5%). Примененная методика цветного картирования позволяла предположить усиление васкуляризации стенки кишки.

У остальных обследованных при ВКС были обнаружены: у 9 (6%) — долихосигма, у 6 (4%) — мегаколон, у 12 (8%) — послеоперационные стенозы толстой кишки, у 1 (0,7%) — послеоперационный (пластика пищевода фрагментом толстой кишки) рубцовый стеноз сегмента кишки. Данные изменения наиболее достоверно выявляются в

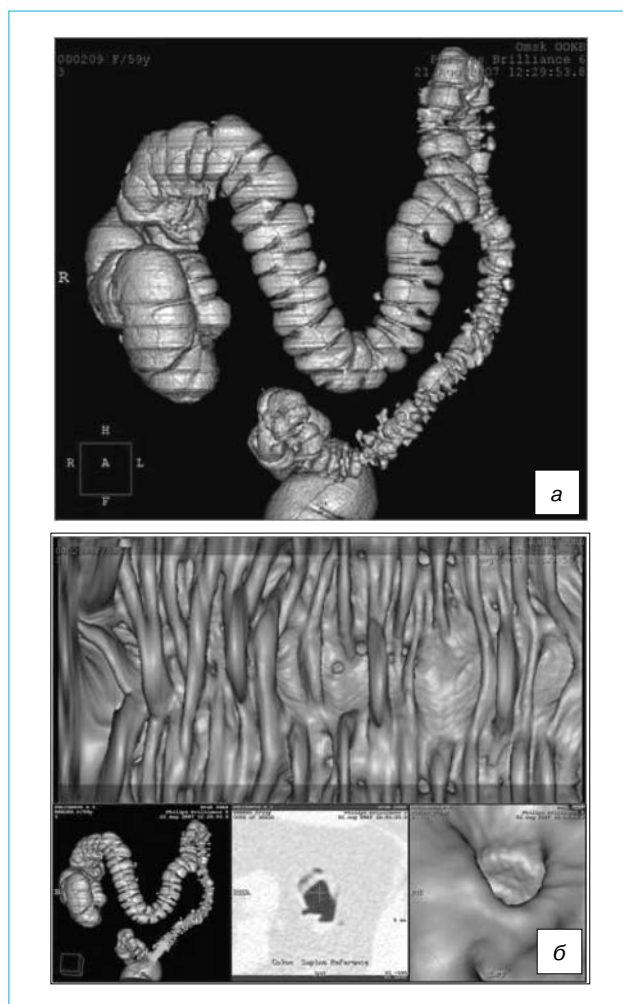


Рис. 5. Пациент 52 лет. Множественные дивертикулы толстой кишки:

а — ВКС — программа «слепка» кишки;
 б — ВКС — дисплей: в верхней части — программа виртуальной диссекции; в нижней части (слева направо) — программа «слепка» кишки, аксиальная проекция, эндоскопическое окно исследуемого сегмента

программе «слепка» кишки и при мультипланарных реконструкциях.

Выводы

Проведенная работа показала высокую чувствительность ВКС в диагностике различной патологии толстой кишки, в частности в обнаружении объемных образований — 93%, комфортность исследования для пациента по сравнению с эндоскопической колоноскопией и ирригоскопией, достаточно высокую пропускную способность и низкую лучевую нагрузку (по сравнению с ирригоскопией). Для повышения качества исследования требуется оптимальное очищение толстой кишки перед началом его проведения, применение полного комплекса постпроцессорных обработок получаемых изображений.

Исключительной прерогативой ВКС являются

изучение толщины стенки кишки, протяженности ее поражения, оценка паракишечных изменений, состояния лимфатического аппарата, брыжейки, а также паренхиматозных органов. Данная методика особенно показана при неполной или противопоказанной эндоскопической колоноскопии, изучении престенотических отделов кишки, для выявления аномалий развития у детей. ВКС может быть рекомендована для скрининговых программ диагностики.

Виртуальная колоноскопия — привлекатель-

ная, достаточно точная и безопасная альтернатива эндоскопической колоноскопии. Однако она не может полностью заменить последнюю и являться единственным методом диагностики. Для окончательного решения вопроса о роли и месте ВКС в комплексе диагностических методов исследования толстой кишки необходимо продолжение исследований и накопление материала. Тем более, что компьютерная томография бурно развивается, совершенствуются и постпроцессорные программы обработки изображений.

Список литературы

1. *Секачева М.И., Ивашкин В.Т.* Скрининг колоректального рака в России // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктोल. — 2003. — Т. 13, № 4. — С. 44–49.
2. *Хомутова Е.Ю.* и др. Устройство для раздувания толстой кишки / Патент на полезную модель № 71072 от 14.05.2007 г.
3. *Хомутова Е.Ю., Игнатьев Ю.Т.* Мультиспиральная компьютерная виртуальная колоноскопия в диагностике патологии толстой кишки (Обзор литературы) // Медицинская визуализация. — 2008. — № 6. — С. 73.
4. *Bond J.* Clinical evidence for the adenoma-carcinoma sequence, and the management of patients with colorectal adenomas // Semin. Gastrointest. Dis. — 2000. — N 11. — P. 176–184.
5. *Fletcher R.H.* Colorectal cancer screening on stronger footing // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 359, N 12. — P. 1285–1288.
6. Atlas of gastrointestinal imaging radiologic-endoscopic correlation / Eds. *P.J. Pickhardt, G.M. Arluk.* — Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. — 2007. — 512 p.
7. *Sahni V., Burling D.* The new NHS colorectal cancer screening programme and the potential role of radiology? // Br. J. Radiol. — 2007. — Vol. 80 (958). — P. 778–781.
8. Virtual colonoscopy: A practical guide / Eds. *P. Lefere, S. Gryspeerdt.* — Paris: Springer, 2005. — 204 p.
9. *Yee J.* Virtual colonoscopy / Ed. *G. Galdino.* — 2008. — 219 p.

УДК 616.36-002.578.891-06

Дифференциальная диагностика и лечение болезни Вильсона*

Практические рекомендации AASLD (Американской ассоциации по изучению болезней печени)

Differential Diagnostics of Wilson disease

Цель обзора. Ознакомить с современными методами диагностики, лечения и наблюдения за пациентами с болезнью Вильсона (БВ).

Основные положения. Диагноз болезни Вильсона должен быть исключен у каждого больного с патологией печени неуточненной этиологии в возрасте от 3 до 55 лет. Резкое снижение уровня церулоплазмينا (ЦПН) в сыворотке крови (менее 50 мг/л или менее 5 мг/дл) должно расцениваться как убедительное доказательство в пользу диагноза БВ. При умеренных или субнормальных значениях этого показателя необходимо проводить дальнейшие обследования. Нормальный уровень ЦПН не может исключать диагноз БВ.

С целью уточнения диагноза требуется исследование обмена меди.

Оценка неврологического статуса и радиологическое исследование головного мозга (предпочтительно магнитно-резонансное) должны проводиться до начала лечения всех пациентов с неврологической формой БВ, лучевые методы служат также средством дифференциальной диагностики. Проведение генетического анализа целесообразно при возникновении диагностических трудностей. У каждого пациента с острой печеночной недостаточностью и отрицательной реакцией Кумбса на внутрисосудистый гемолиз, умеренным повышением активности сывороточных аминотрансфераз или пониженным уровнем щелочной фосфатазы требуется исключать БВ.

Первичная терапия больных с клинической симптоматикой должна включать хелатирующий препарат (D-пеницилламин или триентин). Необходимо избегать употребления пищевых продуктов и воды с высоким содержанием меди, особенно в первый год лечения. Лечение пресимптомных больных или пациентов на поддерживающей терапии можно проводить с помощью хелатора или цинка. Острая печеночная недостаточность, вызванная БВ, служит показанием для немедленной трансплантации печени. Пациенты

The aim of review. To present modern methods of diagnostics, treatment and monitoring of patients with Wilson disease (WD).

Original positions. Diagnosis of Wilson disease should be excluded at each patient with liver disease of non-specified etiology at the age of 3 to 55 years. Dramatic decrease of ceruloplasmin level (CP) in blood serum (less than 50 mg /l or less 5 mg/dl) should be regarded as the convincing proof for the benefit of WD diagnosis. At moderate or subnormal values of this parameter it is necessary to carry out further tests. Normal CP level cannot exclude WD diagnosis.

To specify the diagnosis investigation of copper metabolism is required.

Evaluation of neurologic status and radiological study of the brain (preferably – magnetic-resonance) should be done prior to onset of treatment in all patients with neurologic form of WD, radiological methods serve for differential diagnostics purpose. Genetic analysis is expedient at diagnostic difficulties. At each patient with acute liver failure and negative Coombs test for intravascular hemolysis, moderate elevation of serum aminotransferases activity or decreased level of alkaline phosphatase WD should be excluded.

Primary treatment of patients with clinical symptomatology should include chelating agent (D-Penicillaminum or trientine). It is necessary to avoid the use of food products and water with high contents of copper, especially in the first year of treatment. Treatment of presymptomatic patients or patients at maintenance therapy can be carried out with the help of chelator or Zinc. The acute liver failure caused by WD, serves as the indication for immediate liver transplantation. Patients with decompensated cirrhosis, tolerant to chelator therapy, should be regarded as candidates for transplantation. During pregnancy WD treatment proceeds, but by the lower doses of copper chelators.

Conclusion. Wilson disease – is one of the first diseases of liver for which effective method of treatment has been found. WD was a fatal disease before

*Окончание статьи. Начало см. в 5-м номере журнала.

с декомпенсированным циррозом, не чувствительные к терапии хелаторами, должны рассцениваться как кандидаты на проведение трансплантации. Во время беременности лечение БВ продолжается, но более низкими дозами хелаторов меди.

Заключение. Болезнь Вильсона – одно из первых заболеваний печени, для которого был найден эффективный метод лечения. До того как 50 лет назад еще не были разработаны методы ее терапии, БВ представляла собой фатальное заболевание. Открытие и внедрение в практику D-пенициллинамина революционизировало лечение БВ. Наиболее эффективным способом, позволяющим сохранить жизнь пациенту, служит ортотопическая трансплантация печени.

Ключевые слова: болезнь Вильсона, диагностика, генетические исследования, D-пеницилламин, ортотопическая трансплантация печени.

Дифференциальная диагностика в целевых специфических популяциях

«Замаскированное» поражение печени. У пациентов с БВ, особенно молодых, клинические и гистологические изменения могут быть практически неотличимы от таковых при аутоиммунном гепатите. На предмет наличия БВ необходимо проведение тщательного обследования всех детей с доказанным диагнозом аутоиммунного гепатита, а также всех взрослых с предполагаемым указанным диагнозом, которые быстро и адекватно не ответили на терапию кортикостероидами. У некоторых больных БВ отмечается улучшение при применении короткого курса кортикостероидов в сочетании с соответствующей терапией основного заболевания. У части пациентов нельзя исключить конкурирующие диагнозы БВ и аутоиммунного гепатита. Стеатоз печени при БВ не так выражен, как при *неалкогольной жировой болезни печени* (НЖБП). Тем не менее, у части пациентов с БВ симптомы очень напоминают НЖБП или эти заболевания могут существовать независимо у одного и того же больного.

Острая печеночная недостаточность. У большинства пациентов с БВ и острой печеночной недостаточностью имеется характерная клиническая картина:

- гемолитическая анемия с отрицательной пробой Кумбса и признаками внутрисосудистого гемолиза;
- коагулопатия, не отвечающая на парентеральное введение витамина К;
- быстрое прогрессирование почечной недостаточности;
- относительно небольшое повышение активности сывороточных аминотрансфераз (обычно менее 2000 МЕ/л) с самого начала клинических проявлений;
- нормальное или субнормальное значение

щелочной фосфатазы (ЩФ) – обычно менее 40 МЕ/л;

Key words: Wilson disease, diagnostics, genetical studies, D-Penicillaminum, orthotopic transplantation of the liver.

щелочной фосфатазы (ЩФ) – обычно менее 40 МЕ/л;

- соотношение «мужчины – женщины» 2 : 1.

Для постановки правильного диагноза необходимо проявлять высокую клиническую настороженность, поскольку стандартные лабораторные методы не всегда позволяют отличить острую печеночную недостаточность при БВ от того же состояния, вызванного вирусной инфекцией или лекарственной токсичностью. По сравнению с острой печеночной недостаточностью другой этиологии у большинства пациентов с БВ отмечается относительно умеренное повышение активности сывороточных аминотрансфераз, что часто приводит к недооценке тяжести состояния. Сывороточный уровень *церулоплазмينا* (ЦПН) обычно понижен, однако прогностическая ценность этого исследования в условиях острой печеночной недостаточности незначительна. Уровень меди в сыворотке крови и ее суточное выделение с мочой существенно повышены. К сожалению, во многих лечебных заведениях невозможно быстрое получение данных показателей, поэтому диагностика должна быть основана на клинических проявлениях. Для подтверждения диагноза может быть использовано выявление колец Кайзера–Флейшера, но у 50% таких больных они могут отсутствовать. Быстрая постановка диагноза играет очень большую роль, так как этой категории пациентов для выживания требуется экстренная трансплантация печени.

У некоторых больных с острой печеночной недостаточностью, вызванной БВ, активность АсАТ в сыворотке крови может быть выше, чем активность АлАТ, что потенциально отражает повреждение митохондрий. Тем не менее, эти показатели достаточно часто и сильно варьируют, чтобы служить диагностическим критерием. Чаще

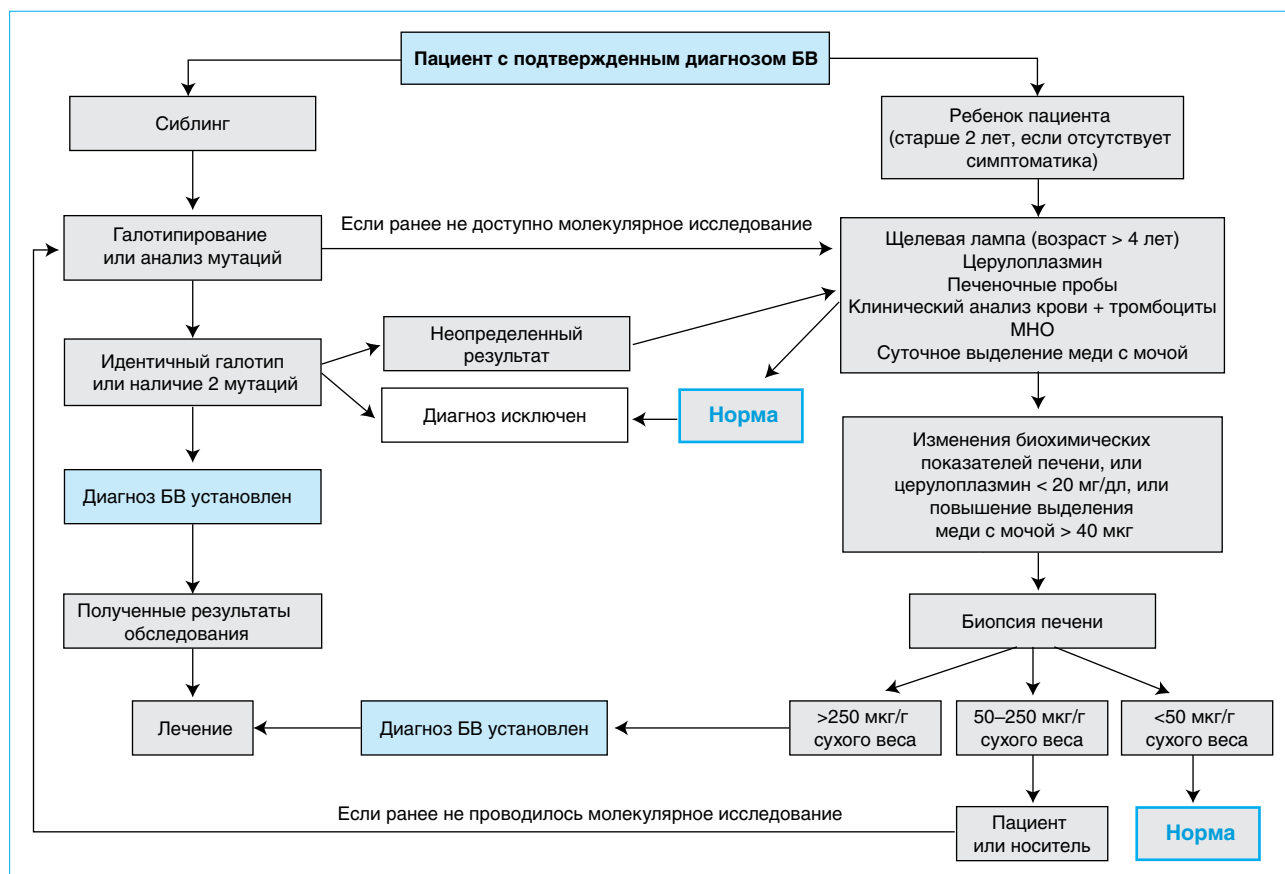
в указанной ситуации отмечается низкая активность ЩФ, а соотношение ее уровня (в международных единицах на литр) и показателя общего билирубина (в миллиграммах на децилитр) составляет менее 2. Прогностический индекс, применяемый на момент постановки диагноза острой печеночной недостаточности у пациентов с БВ, который оценивает уровень выживаемости, основан на показателях общего билирубина, АсАТ в сыворотке крови и длительности протромбинового времени. Хотя данный индекс адекватно оценивает экстремальные случаи заболевания, он не слишком достоверен при более умеренной выраженности заболевания. Недавно этот индекс был переработан (теперь в него включены также показатели количества лейкоцитов и уровня альбумина в сыворотке крови) и, возможно, он станет информационно более ценным.

Острая печеночная недостаточность часто служит первым клиническим проявлением повреждения печени у пациентов с БВ, однако при обследовании у них, как правило, выявляется прогрессирующий цирроз. Предполагается, что

наличие интеркуррентных заболеваний, таких как вирусная инфекция и лекарственная токсичность, может дать толчок быстрому прогрессированию печеночной патологии. Иногда у больных с острой печеночной недостаточностью, вызванной вирусным гепатитом, обнаруживается латентная БВ.

Пациенты с острой печеночной недостаточностью, вызванной БВ, включаются в высшую приоритетную группу листа ожидания для трансплантации печени по статусу 1A United Network for Organ Sharing независимо от наличия у них хронического заболевания печени.

Семейное скринирование. Родственники по прямой линии вновь выявленного больного с БВ должны проходить скрининг на наличие у них заболевания (см. рисунок). При этом требуется выявление кратковременных эпизодов желтухи в анамнезе, заболевания печени и ранней симптоматики неврологических отклонений. В процедуру скринирования входят также физикальный осмотр, определение в сыворотке крови уровней меди, церулоплазмينا, проведение функциональ-



Скрининг болезни Вильсона у сиблингов или детей пациента с подтвержденным диагнозом.

При возможности проведения молекулярного исследования это наиболее эффективная скрининговая стратегия. Если исследования крови и мочи не указывают на патологию, необходим повторный скрининг через 2–5 лет. Перевод на международную систему единиц: ЦПН 20 мг/дл или 0,2 г/л; суточное выделение меди с мочой >40 мкг или 0,6 моль. Первичное обследование: клинический анализ крови + тромбоциты, печеночные биохимические тесты, международное нормализованное отношение (МНО), уровень ЦПН в сыворотке крови, количество меди в суточной моче, при необходимости биопсия печени

ных печеночных тестов, включающих определение активности сывороточных аминотрансфераз, содержания альбумина, а также конъюгированного и неконъюгированного билирубина. Измеряется количество меди, выделяемой с мочой за сутки, а с помощью щелевой лампы — наличие колец Кайзера—Флейшера. Лицам, у которых последние не выявляются, но имеются субнормальные показатели ЦПН и изменения печеночных тестов, показано проведение биопсии печени для подтверждения диагноза. Если это возможно, в качестве первичного скринирования необходимо молекулярное исследование мутаций гена *ATP7B* или изучение гаплотипа. Всем лицам старше 3–4 лет с выявленными при семейном скрининге симптомами заболевания должно быть назначено лечение.

Скрининг новорожденных. Определение церулоплазмينا в образцах мочи новорожденных или в крови методом Гатри может помочь в распознавании БВ. Однако для более точной диагностики рекомендуется применение более тонких методов исследования, включающих иммунологические.

Лечение

В течение 50 лет после описания БВ не было определено эффективных способов лечения этого прогрессирующего фатального заболевания. Поскольку в тот период, когда лечение стало доступным, не было возможности проводить контролируемые исследования, терапия БВ исторически развивалась от внутримышечных инъекций БАЛ — британского антилюизита (2,3-димеркаптопропанола) до гораздо более простого орального применения пенициллина.

Хотя проведенными исследованиями доказана эффективность пенициллина в зависимости от дозы и соответственного выведения меди с мочой, в первое время после начала его применения клиническое использование было ограничено доступностью самого препарата. Дозы подбирались эмпирически, так как формальных исследований дозозависимости ответа на лечение не проводилось. Интересно отметить, что при первичном применении этой терапии препарат назначался только симптоматическим больным, поскольку хороших диагностических тестов для выявления асимптомных пациентов еще не было. Одновременно с прогрессом в диагностическом тестировании БВ началась новая эра в лечении заболевания, когда было установлено, что при терапии асимптомных больных прогрессирование данной патологии и смертность от нее могут быть предотвращены. Затем был разработан препарат триентин, специально предназначавшийся для больных с побочными реакциями на пенициллин. Отдельно рассматривалось применение цинка (см. таблицу).

Сегодня основной тенденцией лечения БВ остается пожизненная фармакологическая терапия. Трансплантация печени, которая позволяет корректировать повреждение органа при БВ, применяется в тяжелых и резистентных к лечению случаях. В целом подход к назначению лечения зависит от наличия клинически доказанного заболевания или лабораторных и гистологических признаков активного воспалительного процесса — неврологического или печеночного. Терапия назначается также в случаях выявления БВ у пациента еще до появления клинических симптомов.

Рекомендуемая первичная терапия для симптоматичных больных или пациентов с активным течением заболевания — это хелатирующие препараты. Однако в некоторых работах было показано, что первичное назначение цинка также дает адекватный эффект. Самый большой опыт лечения во всем мире все еще связан с D-пеницилламином, но в настоящее время для первичной терапии чаще стал использоваться триентин. Сейчас уже существуют данные, доказывающие его эффективность в лечении пациентов с декомпенсированным неврологическим или печеночным заболеванием. Ранее препятствиями для назначения триентина служили его ограниченный запас и беспокойство о дальнейшей доступности, а также отсутствие у многих клиницистов опыта его применения.

Комбинированная терапия с использованием цинка в сочетании с хелатором имеет теоретическое обоснование, так как наряду с блокированием захвата меди происходит удаление ее излишков из организма. В некоторых работах упоминается использование такой комбинированной терапии в качестве первичного средства лечения, однако необходимы дальнейшие исследования эффективности этого метода. После стабилизации симптомов заболевания или биохимических показателей (обычно через 2–6 мес после начала лечения) пациенты могут быть переведены на поддерживающую дозу хелаторов или цинка. Бессимптомные больные после постановки диагноза уже могут получать поддерживающие дозы лекарственного средства. Перерыв в пожизненном лечении приводит к возвращению симптомов и развитию печеночной недостаточности, что требует пересадки печени для выживания больного.

D-пеницилламин. Пеницилламин как первый пероральный препарат для лечения БВ стал применяться с 1956 г. Считалось, что он представляет собой продукт распада пенициллина, но на самом деле это дважды замещенная метиловыми группами серосодержащая аминокислота цистеин. Подобно БАЛ пеницилламин содержит свободную сульфгидрильную группу, которая хелатирует медь. В настоящее время пеницилламин выпускается в синтезированном виде, поэтому прямого отношения к пенициллину не имеет.

Фармакологическая терапия при болезни Вильсона

Препарат	Способ действия	Неврологические нарушения	Побочные эффекты	Комментарии
D-пеницилламин	Хелатор общего действия, вызывает купрурию	10–20% во время первичной фазы лечения	• Лихорадка, сыпь, волчаночноподобные реакции • Апластическая анемия • Лейкопения • Тромбоцитопения • Нефротический синдром • Дегенеративные изменения кожи • Перфоративный серпигинозный эластоз • Выраженный ретинит • Гепатотоксичность	Снижение дозы при хирургических вмешательствах для улучшения заживления раны Максимальная доза 20 мг/кг/сут; снижение дозы на 25% при клинической стабильности
Триентин	Хелатор общего действия, вызывает купрурию	10–15% во время первичной фазы лечения	• Гастрит • Редко апластическая анемия • Сидеробластная анемия	Снижение дозы при хирургических вмешательствах для улучшения заживления раны Максимальная доза 20 мг/кг/сут; снижение дозы на 25% при клинической стабильности
Цинк	Индуктор металлотронеина, блокирует кишечную всасываемость меди	Могут встречаться во время первичной фазы лечения	• Гастрит, биохимические данные за панкреатит • Накопление цинка • Возможные изменения иммунной функции	Нет необходимости в снижении дозы при хирургических вмешательствах или беременности Обычная дозировка у взрослых: 50 мг простого цинка 3 раза в сутки; минимальная доза у взрослых: 50 мг простого цинка 2 раза в день
Тетратиомолибдат	Хелатор, блокирует всасывание меди	Редко во время первичной фазы лечения	• Анемия, нейтропения • Гепатотоксичность	В США — экспериментальный препарат

Главным эффектом действия D-пеницилламина при БВ является увеличение выделения меди с мочой. Препарат может действовать также посредством индуцирования металлотронеина. D-пеницилламин подавляет также синтез коллагена в организме и нормализует соотношение между его растворимыми и нерастворимыми фракциями. Кроме того, обладает определенной иммуносупрессивной активностью, что позволяет применять его при ревматоидном артрите. Он представляет собой хелатор для всех металлов и используется для лечения цистиноза.

D-пеницилламин быстро всасывается из *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) с двухпиковой кривой абсорбции в кишечнике. Захват может происходить с помощью необычных механизмов: дисульфидное связывание с мембраной энтероцита с последующим пиноцитозом. При приеме D-пеницилламина с пищей всасываемость уменьшается в целом на 50%. Общая биодоступность оценивается в 40–70%. После всасывания около 80% препарата находится в циркуляции в виде связанных с плазменными белками комплексов.

Свободного D-пеницилламина в плазме мало, так как он формирует неактивные димеры или связывается с цистеином. Более 80% препарата выводится из организма через почки. Период его полураспада составляет 1,7–7 ч, но существуют значительные индивидуальные вариации и следы препарата или его метаболитов могут быть обнаружены в моче через несколько месяцев после прекращения терапии.

Использование D-пеницилламина как первичного средства лечения симптоматических больных БВ подтверждается многочисленными исследованиями. Во время первой фазы терапии у 10–50% пролеченных пациентов отмечается ухудшение неврологической симптоматики. В недавних работах о таком побочном действии сообщалось для всех трех вариантов лечения БВ, но в большинстве случаев при применении D-пеницилламина (13,8%). У больных с симптоматическим поражением печени признаки восстановления ее синтетической функции и клиническое улучшение (уменьшение выраженности желтухи и асцита) обычно наблюдаются в первые 2–6 мес после

начала терапии, но дальнейший прогресс лечения занимает весь первый год. Неспособность продолжать терапию приводит к существенному ухудшению состояния печени и развитию печеночной недостаточности через 1–12 мес после прекращения лечения, что приводит к смерти пациента или необходимости трансплантации органа.

Применение D-пенициллина связано с многочисленными побочными реакциями. Примерно у 30% больных тяжелые побочные эффекты требуют прерывания лечения. В первые 1–3 нед приема препарата могут появиться лихорадка, кожная сыпь, развиваться лимфоаденопатия, нейтропения, тромбоцитопения и протеинурия. При возникновении таких явлений необходимо прерывание терапии. Наличие альтернативных средств не требует добавления к лечению кортикостероидов.

К поздним побочным реакциям относят токсическое поражение почек, обычно проявляющееся протеинурией или появлением других клеточных элементов в моче, что требует немедленного прекращения приема D-пенициллина. Среди поздних реакций необходимо отметить также волчаночноподобный синдром (гематурия, протеинурия и положительная реакция на антинуклеарные антитела). При применении высоких доз препарата (что в настоящее время для лечения БВ не используется) развивается синдром Гудпасчера. Выраженная токсичность для костного мозга проявляется тяжелой тромбоцитопенией или полной аплазией. Дерматологические реакции представляют собой прогерические изменения кожи (синдром преждевременного старения), пемфигоидные (напоминающие пузырьчатку) изменения, язвы, плоский лишай и афтозный стоматит.

Наиболее поздние побочные эффекты включают в себя токсическое поражение почек, тяжелую аллергическую реакцию на повторное назначение препарата после прекращения курса лечения, развитие тяжелой псевдопаралитической миастении, полиомиозита, потерю чувства вкуса, снижение уровня иммуноглобулина А и выраженный ретинит. Сообщалось о случаях гепатотоксичности. Сидероз печени был отмечен у пролеченных пациентов с пониженным уровнем сывороточного ЦПН и не связанной с ним меди.

Переносимость D-пенициллина может быть достигнута назначением минимальных доз препарата (250–500 мг/сут) с последующим повышением на 250 мг/сут каждые 4–7 дней до максимальной дозы в 1000–1500 мг/сут, разделенной на 2–4 приема. Поддерживающая доза обычно составляет 750–1000 мг/сут, разделенная на 2–4 приема. Дозы препарата у детей — 20 мг/кг/сут (округленно 250 мг), принимаемые за 2 или 3 раза. Наиболее эффективно применение препарата за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи, поскольку он подавляет всасывание. Изменение

этих правил допустимо, если оно отвечает требованиям больного и сохраняет его готовность продолжать лечение.

За исключением развития побочных эффектов, описанных выше, другой важной особенностью терапии D-пенициллина является возможное снижение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови после начала лечения. После продолжительной терапии уровень ЦПН может либо оставаться таким же низким, либо повыситься, последнее отмечается у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью в процессе улучшения у них синтетической функции печени в ответ на лечение. Напротив, снижение сывороточного церулоплазмينا у других категорий больных, длительное принимающих D-пенициллин, может быть признаком избыточной элиминации меди и часто связано с нейтропенией, сидеробластической анемией и гемосидерозом.

Адекватность терапии проверяется измерением количества меди, выделяемой за сутки с мочой во время лечения. После начала терапии этот показатель может иметь наивысшее значение — более 1000 мкг (16 ммоль)/сут. При длительной (поддерживающей) терапии количество выделяемой с мочой меди обычно колеблется в пределах 200–500 мкг (3–8 ммоль)/сут. В дополнение к этому в случае эффективности лечения при оценке уровня меди, не связанной с ЦПН, отмечается снижение этого показателя.

Количество меди, выделяемой с мочой за сутки, менее 200 мкг (3,2 ммоль) может указывать либо на неэффективность терапии, либо на избыточное лечение с излишним удалением меди. При неэффективности лечения уровни меди, не связанной с ЦПН, повышены (более 15 мкг/дл или более 150 мкг/л), в то время как при избыточной терапии они очень низки (менее 5 мкг/дл или менее 150 мкг/л).

Триентин. Триентин (триэтилен тетрамин дигидрохлорид, или 2,2,2-тетрамин), известный также под официальным названием «триен», является представителем семейства хелаторов с полиаминоподобной структурой. Химически он отличается от пенициллина. В нем отсутствуют сульфгидрильные группы и медь хелатируется с формированием стабильного комплекса с четырьмя составляющими молекулами азота в плоском кольце.

Триентин был представлен в 1969 г. как альтернатива пенициллину. Данных о его фармакокинетике немного. Он плохо всасывается в ЖКТ, абсорбируемая часть метаболизируется и инактивируется. Примерно 1% введенного триентина и около 8% биотрансформированного метаболита триентина — ацетилтриена в конечном итоге выводятся с мочой. Ацетилтриен — менее эффективный хелатор, чем триентин. Уровни

меди, цинка и железа в моче повышаются параллельно уровню выводимого триентина.

Как и пеницилламин, триентин усиливает выделение меди почками. Данные о силе воздействия этих агентов противоречивы и подбор дозы может устранить разницу. Оба препарата могут воздействовать на различные запасы меди в организме.

Триентин представляет собой эффективное средство для лечения БВ и особенно показан при непереносимости пеницилламина, а также больным с клиническими признаками потенциальной его интолерантности (при любом заболевании почек в анамнезе, застойной спленомегалии, вызвавшей тяжелую тромбоцитопению, тенденции к аутоиммунным процессам). В некоторых работах отмечалось усиление неврологической симптоматики после начала лечения триентином, но эти явления встречаются реже, чем при применении пеницилламина. Триентин доказал также свою эффективность как средство первичной терапии даже у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени.

Побочных эффектов при терапии триентином немного. Не сообщается о наличии гиперчувствительных реакций, хотя у одного пациента была выявлена фиксированная кожная реакция на введение препарата. Указания на панцитопению также редки. Поскольку триентин одновременно с медью хелатирует железо, необходимо избегать совместного введения этого препарата и препаратов железа, так как их комплекс токсичен. Последствием избыточной терапии может стать обратимая сидеробластическая анемия, вызывающая дефицит меди. У некоторых пациентов с БВ, принимавших триентин, были выявлены волчаночноподобные симптомы. Однако эти пациенты практически во всех случаях получали комбинированную терапию (триентин и пеницилламин), поэтому истинные данные о частоте указанного осложнения при применении триентина *de novo* неизвестны. В целом можно сказать, что побочные реакции, наблюдаемые при терапии пеницилламином, уменьшаются при замене его триентином, и их рецидива при длительном приеме препарата не отмечается. При использовании препарата пациентами с первичным билиарным циррозом сообщалось о развитии у них геморрагического гастрита, отсутствии вкусовых ощущений и появлении кожных высыпаний. В недавних исследованиях были упоминания о том, что применение триентина, подобно пеницилламину, может вызвать у больных БВ избыточное отложение железа в печени.

Обычно применяемая доза — 750–1500 мг/сут, разделенная на 2–3 раза, поддерживающая — 750 или 1000 мг. У детей зависимость дозы от массы тела не установлена, но обычно это доза 20 мг/кг/сут, приближающаяся к 250 мг/сут, разделенная на 2–3 приема. Триентин вводится за 1 ч или через 2 ч после еды. Эффект его таблетирован-

ной формы может быть нестабилен при высокой температуре окружающей среды, что представляет проблему для лиц, путешествующих в страны с жарким климатом.

Адекватность терапии триентином оценивается определением содержания меди в суточной моче во время лечения. Оно должно составлять примерно 200–500 мкг (3–8 ммоль)/сут при поддерживающей терапии, но может быть гораздо выше в начале лечения. В дополнение к этому определение уровня меди, не связанной с церулоплазмином, при эффективной терапии может указать на нормализацию ее концентрации в кровообращении.

Показатель выделяемой меди в моче ниже 200 мкг/сут свидетельствует либо о невосприимчивости к лечению, либо об избыточной терапии и слишком активном удалении меди из организма. При несостоятельности лечения уровень меди, не связанной с ЦПН, повышен (более 15 мкг/дл или более 150 мкг/л), в то время как при избыточной терапии этот показатель очень низок (менее 5 мкг/дл или менее 50 мкг/л).

Цинк. Это вещество было впервые использовано для лечения БВ Schouwink в Голландии в начале 1960-х годов. Механизм его действия отличается от пеницилламина и триентина. Цинк вмешивается в захват меди из ЖКТ и индуцирует энтероцитный металлотионеин — белок, богатый цистеином, который представляет собой эндогенный хелатор металлов. Металлотионеин обладает большим сродством к меди, чем к цинку и, таким образом, в основном связывает медь в энтероците и ингибирует ее выход в портальную циркуляцию. Связанная медь не абсорбируется и выводится из организма с фекалиями. Поскольку медь попадает в ЖКТ также со слюной и секреторной продукцией желудка терапия цинком может генерировать отрицательный баланс для меди и снижать ее накопление в организме. Цинк может эффективно действовать, индуцируя повышение уровня металлотионеина. При его применении отмечено очень небольшое количество побочных реакций. Главной из них является раздражение слизистой оболочки желудка, что может зависеть от воздействия соли металла. В некоторых работах сообщается о случаях поражения печени в начале лечения. Один из таких случаев закончился смертельным исходом. Цинк может обладать иммуносупрессивным эффектом и уменьшать хемотаксис лейкоцитов. Может произойти повышение уровня сывороточной липазы и/или амилазы без клинических или радиологических проявлений панкреатита. Неврологическая патология встречается редко. Является ли безопасной высокая доза цинка для пациентов с нарушениями функции почек, пока не установлено.

Хотя в целом цинк сейчас служит средством поддерживающей терапии, он использовался как

средство первой линии в основном у асимптомных или малосимптомных пациентов. Создается впечатление, что он эффективен так же, как пеницилламин, но гораздо лучше переносится больными. Это подтверждено исследованиями больших групп взрослых пациентов с БВ. В одной из работ описан случай успешного лечения цинком у ребенка с асцитом и коагулопатией. Имеется еще ряд работ, в которых показана эффективность применения цинка у детей и взрослых. Было выдвинуто предложение использовать комбинации триентина с цинком или пеницилламина с цинком, при которых оба средства принимаются в течение дня с большим временным интервалом, однако об исследованиях с приемлемым дизайном пока не сообщалось.

Принимаемая доза рассчитывается в миллиграммах *простого* цинка. Для взрослых и старших детей она составляет 150 мг/сут на 3 приема (допускается 2-разовый прием). Используемая соль металла не меняет эффективность препарата, но может повлиять на его переносимость. В отношении побочных реакций со стороны ЖКТ отмечается, что ацетат и глюконат цинка лучше переносятся, чем сульфат, но у разных больных это может варьировать. Для маленьких детей (масса тела менее 50 кг) доза составляет 75 мг/сут в 3 приема. Для детей младше 5 лет она на данный момент полностью не установлена. Прием цинка во время еды уменьшает его всасываемость и эффективность лечения.

Адекватность терапии цинком оценивается клиническим и биохимическим улучшением и с помощью измерения количества меди в суточной моче, которое должно быть ниже 75 мкг (1,2 ммоль) при стабильном приеме препарата. В дополнение к этому при успешном лечении нормализуется уровень меди, не связанной с церулоплазмином.

Антиоксиданты. Антиоксиданты, в основном витамин Е, могут применяться как средство адъювантной терапии. При БВ наблюдается снижение содержания витамина Е в сыворотке крови и в печени. Периодически сообщается об уменьшении симптоматики при добавлении витамина Е к основному лечению, но точных исследований по этой теме не проводилось.

Диета. Прежде всего следует избегать приема пищи с высоким содержанием меди (моллюски, орехи, шоколад, грибы и различные внутренние органы животных), по крайней мере в течение первого года терапии. Диетическое ограничение поступления меди может отсрочить начало заболевания и дает возможность контролировать его течение. Тем не менее, диета не может служить единственным методом лечения БВ. Требуется колодезную воду или воду, поступающую в дом по медным трубам, проверять на наличие в ней меди, но муниципальные водные запасы в целом проверять нет необходимости. Если содержание

меди в воде повышено, рекомендуется применять водоочистительные системы. В домах с медными водопроводными трубами нужно сливать застоявшуюся воду перед ее использованием в кулинарных или других целях. Для хранения и приготовления пищи нежелательно использовать медные контейнеры или медную посуду.

Тетратиомолибдат аммония (ТМ). ТМ — это очень мощный препарат, понижающий уровень меди. Он действует посредством двух механизмов: нарушение захвата меди в кишечнике (при приеме с пищей) и связывание меди в плазме (при употреблении между приемами пищи). В низких дозах ТМ удаляет медь из металлотioneина, но при применении высоких доз образует нерастворимый медный комплекс, откладывающийся в печени. В США ТМ остается экспериментальным препаратом и в коммерческую сеть не поступает. Недавние исследования показали некоторые его преимущества, так как при приеме не отмечено дегенерации нервной системы. Потенциальные побочные реакции включают угнетение костного мозга, токсическое повреждение печени и избыточное активное выведение меди, вызывающее неврологическую дисфункцию. За счет массивного выведения меди из организма ТМ обладает также антиангиогенным действием.

Лечение в особых клинических ситуациях

Бессимптомные пациенты. Для бессимптомных или пресимптомных пациентов, выявленных при семейном скрининге, эффективным средством лечения для предотвращения развития клинической картины или прогрессирования заболевания служат хелаторы (например, D-пеницилламин) или цинк. Детям младше 3 лет предпочтительно назначать цинк.

Поддерживающая терапия. После адекватного курса лечения хелатирующим препаратом стабильные пациенты могут быть переведены на более низкую дозу (как было указано выше) или на терапию цинком. В основном такие пациенты получают лечение в течение 1–5 лет. Во время терапии у больных будет отсутствовать клиническая симптоматика с нормальным уровнем аминотрансфераз и неизменной синтетической функцией печени. Концентрация меди, не связанной с церулоплазмином, обычно находится в пределах нормы, а суточное выделение меди с мочой составляет 200–500 мкг (3–8 ммоль). Преимущества длительного лечения цинком заключаются в том, что препарат более селективен в удалении меди, чем пеницилламин или триентин. Цинк обладает также меньшим количеством побочных действий. Убедительных исследований на изменение первичной терапии для взрослых больных с печеночной формой БВ не проведено, существуют

только ограниченные данные по педиатрической практике. Независимо от того, насколько хорошим кажется состояние пациента, лечение не должно прекращаться. Прерывание терапии чревато трудноизлечимой декомпенсацией заболевания печени.

Декомпенсированный цирроз. Пациенты с декомпенсированным хроническим заболеванием печени (гипоальбуминемия, выраженная коагулопатия, асцит), но без энцефалопатии в настоящее время получают терапию хелатором (D-пеницилламином или триентином) с добавлением цинка. Оба назначенных препарата принимаются 4 раза в день с интервалом в 5–6 ч между разными агентами, для того чтобы избежать связывания цинка хелатором и снизить таким образом эффективность лечения. Обычной практикой является назначение цинка перорально (50 мг простого цинка, или 25 мг для детей) — как первая и третья дозы и триентин (500 мг у взрослых и приблизительно 10 мг/кг у детей) — как вторая и четвертая дозы. Фундаментально это наиболее интенсивный индукционный режим. Некоторые пациенты могут не ответить на данное лечение и в таком случае показана срочная трансплантация печени. Больные, ответившие на лечение, через 3–6 мес могут быть переведены на монотерапию триентином с полной дозой или D-пеницилламином, или цинком. Указанная терапевтическая стратегия до сих пор остается экспериментальной, несмотря на наличие подтверждающих данных.

Острая печеночная недостаточность. При острой печеночной недостаточности, вызванной БВ, для сохранения жизни пациентов показана трансплантация печени. Для определения возможности выживания после трансплантации Nazer и соавт. предложили прогностическую шкалу, основывающуюся на показателях билирубина, АсАТ в сыворотке крови и уровне протромбинового времени. Больные с 7 и более баллами по этой шкале имеют очень высокую вероятность летального исхода. Балльные системы были разработаны как для взрослых, так и для детей с острой печеночной недостаточностью и БВ. Обе системы имеют хорошее предсказательное значение, но, к сожалению, стандартно не применяются.

До трансплантации с целью защиты почек от вызванного медью повреждения канальцев может возникнуть необходимость в проведении плазмафереза и гемофильтрации, а также обменной трансфузии и гемофильтрации или диализа. Альбуминовый диализ доказал свою способность к стабилизации состояния пациентов с острой печеночной недостаточностью и может отсрочить, но не отменить трансплантацию печени. В данной ситуации может быть применено устройство ультрафильтрации рециркуляторной системы молекулярных адсорбентов.

Беременность. У беременных женщин с БВ лечение должно продолжаться в течение всего

срока беременности. Прерывание терапии в этот период вызывает развитие острой печеночной недостаточности. Накопленный опыт показывает, что применение хелаторов (пеницилламина и триентина) и солей цинка связано с положительным исходом беременности для матери и плода. Частота родовых негативных последствий у детей пролеченных пациенток низка. Вместе с тем редкость таких явлений затрудняет их сравнение с показателями во всей популяции. Доза солей цинка сохраняется неизменной во время всей беременности. Доза хелаторов должна быть минимизирована, особенно в последнем триместре, для того чтобы обеспечить лучшее заживление раны, если потребуются проведение кесарева сечения. Снижение дозы может составлять 25–50% от первоначальной величины. Наблюдение за пациентами во время беременности должно проводиться часто.

Женщинам, получающим D-пеницилламин, не следует кормить ребенка грудью, так как препарат выводится с молоком матери и может повредить новорожденному. Данных о содержании триентина и цинка в молоке матери очень мало.

Трансплантация печени. Трансплантация печени представляет собой единственный эффективный метод лечения пациентов с БВ и острой печеночной недостаточностью. Он показан также всем больным с декомпенсированным заболеванием печени, не ответившим на медикаментозное лечение. Трансплантация корректирует метаболические дефекты в печени при БВ и может способствовать нормализации внепеченочного метаболизма меди. Выживание в течение года после операции колеблется в пределах 79–87%, и те пациенты, которые пережили этот ранний период, сохраняют хорошие показатели выживаемости и в длительные сроки. Хотя большинство больных при трансплантации получают трупные донорские органы, возможно проведение пересадки печени и от живого донора. Особенно успешной является операция, когда донором служит гетерозиготный член семьи больного.

Менее определенные показания к трансплантации печени имеются для больных с выраженной неврологической симптоматикой. У некоторых пациентов с психическими или неврологическими симптомами частота последних после трансплантации печени уменьшается. В некоторых работах у определенной части больных упоминается об улучшении их состояния после пересадки печени, однако данные о неврологической оценке этих пациентов недоступны. Трансплантация печени показана не всем пациентам с неврологической формой БВ, поскольку заболевание печени у большинства стабилизируется с помощью медикаментозной терапии, а пересадка печени не всегда приносит положительный результат. Более того, пациенты с психической или неврологической

формами БВ имеют худший прогноз, иногда встречаются трудности и с пониманием ими медицинского режима после операции.

Цели терапии и динамическое наблюдение. Целью наблюдения за ходом лечения является подтверждение клинического и биохимического состояния пациента, его согласия на продолжение терапии, своевременное выявление побочных эффектов. Частота визитов может варьировать, но не должна быть реже 2 раз в год. Более частое наблюдение необходимо во время первичной фазы лечения, особенно для тех лиц, которые испытывают усиление симптоматики или появление побочного действия препаратов, а также для тех, кто может не выполнять назначений врача. Физикальный осмотр направлен на выявление заболевания печени и неврологических расстройств. При склонности пациента не выполнять врачебные рекомендации требуются повторные исследования на наличие колец Кайзера–Флейшера, так как первичное или повторное их появление может свидетельствовать об обострении заболевания. При физикальном осмотре пациентов, получающих пеницилламин, необходимо внимательно следить за появлением кожных изменений. Тщательный сбор анамнеза должен быть направлен на выявление жалоб психического характера, особенно типичных для депрессии.

Лабораторное исследование включает определение биохимических параметров печени, в том числе ее синтетической функции, с применением маркеров метаболизма меди (содержание меди церулоплазмينا в сыворотке крови). Оценка содержания меди, не связанной с ЦПН, может оказаться наиболее важным показателем эффективности терапии. Количество меди, выделяемой за сутки с мочой во время лечения, отражает общий обмен меди. У пациентов, получающих D-пеницилламин или триентин, этот показатель должен составлять 200–500 мкг/сут (3–8 ммоль/сут), при приеме цинка не должен превышать 75 мкг/сут (1,2 ммоль/сут).

Для пациентов, получающих хелатирующую терапию, повышенный уровень меди в моче может

означать невыполнение назначений врача, вследствие чего возможно ухудшение состояния печени. Низкий уровень микроэлемента в моче у данной категории больных может указывать на избыточность дозы, особенно если это сопровождается очень низким содержанием меди, не связанной с церулоплазмином. У этих больных может обнаруживаться также нейтропения, анемия, гиперферритинемия. У лиц, прервавших лечение или самостоятельно перешедших на субтерапевтические дозы, может наблюдаться низкий уровень суточного выделения меди с мочой, но высокий показатель меди, не связанной с церулоплазмином. Соблюдение рекомендаций по приему цинка может оцениваться измерением его содержания в сыворотке крови или количества в суточной моче, которое должно составлять порядка 2 мг. Всем пациентам, получающим хелаторы, необходимо проводить клинические анализы крови, а для подтверждения безопасности лечения — общие анализы мочи.

Заключение

Болезнь Вильсона — одно из первых заболеваний печени, для которого был найден эффективный метод терапии. До того как 50 лет назад еще не были разработаны методы лечения БВ, она представляла собой фатальное заболевание. Первым хелатирующим препаратом стал british anti-lewisite — британский антилюизит (БАЛ, или димеркаптопропанол), представленный в 1951 г. Идентификация и тестирование в 1956 г. Джоном Уолшем (John Walsh) орального препарата D-пеницилламина революционизировало лечение БВ. Другим вариантом терапии стало применение солей цинка для блокирования кишечного всасывания меди, тетратиомолибдата (ТМ) для хелатирования меди и также блокирования ее кишечного всасывания. Наиболее эффективным лечением БВ, которое позволяет сохранить жизнь пациенту, служит ортотопическая трансплантация печени.

УДК 615.355.035

Возможности применения пробиотиков в гастроэнтерологии

М.В. Маевская

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Application of probiotics in gastroenterology

M.V. Mayevskaya

Цель обзора. Дать определение пробиотиков, показать принцип их действия и международные требования, которые предъявляют к пробиотическим продуктам, сделать обзор клинических исследований применения пробиотиков в гастроэнтерологии.

Основные положения. Проведенные исследования дают основания предположить множество положительных свойств пробиотиков. Наиболее часто в качестве пробиотиков используются штаммы лактобактерий и бифидобактерий, для этой роли могут служить также пивоваренные дрожжи и некоторые штаммы кишечной палочки. Конкретное воздействие на здоровье человека может быть приписано только конкретно исследуемому штамму (штаммам), но не видам и не целой группе бактерий молочной кислоты или другим пробиотикам в целом.

Пробиотики рассчитаны на помощь человеческому организму, который в силу своего эволюционного развития имеет кишечную флору. Некоторые из них используются для профилактики развития диареи, вызываемой применением антибиотиков, или как часть комплексного лечения антибиотикоассоциированного колита. Установлено различное влияние пробиотиков при многочисленных заболеваниях, включая воспалительную болезнь кишечника, синдром раздраженного кишечника, вагинальные инфекции и расстройства иммунитета. Свойства некоторых пробиотиков были исследованы также относительно течения атопической экземы, ревматоидного артрита и цирроза печени. Имеются клинические доказательства роли пробиотиков в снижении уровня холестерина, но результаты различных исследований противоречивы.

The aim of review. To present the definition of probiotics, to indicate principle of their action and international requirements to probiotic products, to review clinical studies of probiotic application in gastroenterology.

Original positions. Original studies assume a set of positive properties of probiotics. Most frequently strains of lactobacilli and bifidobacteria are used as probiotics, brewing yeast and some *Escherichia coli* strains also serve for this role can. Specific influence on health of the person can be attributed only to particular researched strain or strains, but not to species and not to the whole group of lactic acid bacteria or other probiotics as a whole.

Probiotics are designed to aid a human body which has intestinal flora by virtue of evolutionary development. Some of them are used for prophylaxis of diarrhea caused by application of antibiotics, or as a part of complex treatment of antibiotic-associated colitis. Various effects of probiotics are known at numerous diseases, including inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, vaginal infections and disorders of immunodefence. Properties of some probiotics have also been studied in atopic eczema, rheumatoid arthritis and liver cirrhosis. There is clinical evidence of a role of probiotics in decrease of level of cholesterol, but results of various studies are equivocal.

Recent investigations showed efficacy of *Lactobacillus casei* DN-114 001 Actimel, DanActive (Danone/Dannon) in prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea and diarrhea caused by *C. difficile*. There is an opinion, that some strains of probiotics and prebiotic oligofructose are effective for stimulation of immune response. Indirect proof of this is obtained in studies directed on

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор курса «Функциональная диагностика и фармакотерапия в гастроэнтерологии» при кафедре семейной медицины ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки — liver.org@mail.ru ; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

Недавние исследования показали эффективность *Lactobacillus casei* DN-114 001 Actimel, DanActive (Danone/Dannon) в профилактике антибиотикоассоциированной диареи и диареи, вызванной *C. difficile*. Существует мнение, что некоторые штаммы пробиотиков и пребиотическая олигофруктоза эффективны для повышения иммунного ответа. Непрямое подтверждение этого получено в исследованиях, направленных на профилактику острых инфекционных заболеваний (например, зимней эпидемии гриппа). Свидетельством того, что пробиотики остаются живыми в процессе тонкокишечного транзита, служит исследование H. Duez и соавт., в котором методом иммуноблоттинга доказано наличие штамма *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 в образцах фекалий человека.

Заключение. Требуется дальнейшее изучение эффективности пробиотиков в лечении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, сердечно-сосудистыми заболеваниями и многими другими патологическими состояниями. Для этого необходимы качественные клинические исследования с хорошим дизайном. Результаты этих исследований должны предполагать доказательную базу и давать четкие рекомендации относительно дозы, режима и длительности приема пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков.

Ключевые слова: пребиотики, пробиотики, синбиотики.

prophylaxis of acute infections (e.g., winter epidemic of flu). Study of H. Duez et al. serves as evidence, that probiotics remain alive during small-intestinal transit, which proved presence of *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 strain in human excrements samples by immunoblotting method.

Conclusion. The further study of probiotics efficacy in treatment of patients with inflammatory bowel diseases, cardio-vascular diseases and many other morbid conditions is required. High-quality clinical investigations with good design are essential for this. Results of these studies should provide demonstrative base and yield clear references concerning a dose, mode and duration of intake of probiotics, prebiotics and synbiotics.

Key words: probiotics, prebiotics, synbiotics.

Сто лет назад русский ученый, лауреат Нобелевской премии, профессор Пастеровского института в Париже Илья Мечников выдвинул теорию о том, что бактерии молочной кислоты способствуют улучшению здоровья и долголетию. Он предположил, что «кишечная аутоинтоксикация» может быть подавлена с помощью модификации кишечных бактерий и замены протеолитических микробов (например, клостридий), производящих токсические вещества (фенолы, индолы и аммиак после переваривания белков), на полезные микроорганизмы. Илья Мечников разработал диету с добавлением молока, ферментированного бактерией, которую он назвал «болгарской палочкой».

Ферментация (расщепление неперевариваемых компонентов пищи, в частности углеводов пищевых волокон) — одна из важнейших функций кишечных микроорганизмов. В результате микробной ферментации вырабатываются конечные продукты метаболизма неперевариваемых углеводов — молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты, которые обладают полезными для организма человека свойствами.

В 1917 г., еще до открытия Александром Флемингом пенициллина, германский профессор Альфред Ниссле изолировал из фекалий солдата Первой мировой войны непатогенный штамм кишечной палочки, который не вызывал развития

энтероколита во время тяжелой эпидемии шигеллеза. Заболевания *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и ранее часто лечили жизнеспособными непатогенными бактериями для изменения или замещения кишечных микроорганизмов. Анри Тиссье (Пастеровский институт) впервые изолировал от новорожденного на грудном вскармливании бифидобактерию и назвал ее *Bacillus bifidus communis*. Тиссье утверждал, что бифидобактерии способны замещать протеолитические бактерии, вызывающие диарею, и рекомендовал введение бифидобактерий новорожденным, страдающим от этого синдрома.

В 1965 г. Лилли и Стиллуэллом впервые был введен термин «*пробиотики*». В противоположность антибиотикам пробиотики были описаны как микробные факторы, стимулирующие рост других микроорганизмов. В 1989 г. Рой Фуллер подчеркнул необходимость жизнеспособности пробиотиков и выдвинул идею о их положительном действии для пациентов. Итак, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных пищевых продуктов, включая лекарственные препараты и пищевые добавки. Наиболее часто в качестве пробиотиков используются штаммы лактобактерий и бифидобактерий, для этой роли могут служить также пивоваренные дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*) и некоторые штаммы кишечной палочки.

С другой стороны, компоненты пищи могут служить питательной средой для определенной группы кишечных микроорганизмов, в таком случае их называют *пребиотиками*. В основном они состоят из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов, плохо перевариваемых человеческими ферментами. В отличие от пробиотиков большинство пребиотиков используется в качестве пищевых добавок в бисквитах, кашах, шоколаде, пастообразных и молочных продуктах. Наиболее известные пребиотики: олигофруктоза, инулин, галакто-олигосахариды, лактулоза, олигосахариды грудного молока.

Лактулоза — это синтетический дисахарид, использующийся как препарат в лечении запоров и печеночной энцефалопатии.

Олигофруктоза в естественном виде присутствует во многих пищевых продуктах, например в пшенице, луке, бананах, меде, чесноке и луке-порее, она также может быть выделена из корня цикория или ферментативно синтезирована из сукрозы. Ферментация олигофруктозы в толстой кишке вызывает множество физиологических эффектов, включая повышение количества бифидобактерий, увеличение всасываемости кальция и объема каловых масс, уменьшение времени транзита через ЖКТ, вероятно, снижение уровня липидов в крови.

Увеличение количества бифидобактерий в толстой кишке оказывает положительный эффект для здоровья за счет производства витаминов и пищеварительных ферментов, а также компонентов, подавляющих потенциальные патогены, что снижает уровень аммиака в крови.

Если вещества представляют собой комбинацию пре- и пробиотиков и совмещают в себе эффекты тех и других, то их называют *синбиотиками*.

Исследования **пробиотиков** дают основания предположить у них множество положительных свойств. Пробиотики часто рекомендуются диетологами, иногда — врачами общей практики. Содержащие пробиотики продукты пользуются

огромным спросом в Европе, Азии и с недавнего времени в Российской Федерации. Согласно прогнозам компании «Euromonitor International» [8], которая занимается анализом основных движущих сил мирового рынка розничной торговли, потребительских трендов и т. п., российский йогуртовый рынок будет расти очень быстро в период до 2010 г. за счет объема продаж, который достигнет 6,5 млрд долларов (IRUE «National center of marketing and price study», 2007 г.) — рис. 1.

В последние годы резко выросло количество исследований по пробиотикам [16]: в 2001–2005 гг. их было проведено в 4 раза больше, чем в 1996–2000 гг. Тем не менее, важно понимать, что конкретное воздействие на здоровье человека может быть приписано только конкретно исследуемому штамму (штаммам), но не видам и не целой группе бактерий молочной кислоты или другим пробиотикам в целом.

В научном сообществе существует согласованная номенклатура микроорганизмов — например, *Lactobacillus casei* DN-114 001, *Lactobacillus rhamnosus* GG или *Bifidobacterium animalis* DN-173 010.

Пробиотики рассчитаны на помощь человеческому организму, который в силу своего эволюционного развития имеет кишечную флору. Некоторые из них используются для профилактики развития диареи, вызываемой применением антибиотиков, или как часть комплексного лечения антибиотикоассоциированного колита [5, 16, 17]. В проведенных исследованиях показаны различные эффекты пробиотиков при многочисленных заболеваниях, включая *воспалительную болезнь кишечника* (ВБК), *синдром раздраженного кишечника* (СРК), вагинальные инфекции и расстройства иммунитета. Свойства некоторых пробиотиков были исследованы также относительно течения атопической экземы, ревматоидного артрита и цирроза печени. Имеются клинические доказательства роли пробиотиков в снижении уровня холестерина, но результаты различных исследований противоречивы. В целом наиболее четкие доказательства эффективности пробиотиков связаны с их использованием для улучшения функционирования кишечника и стимуляции иммунной системы.

Знания о микробной составляющей желудочно-кишечной экосистемы у здоровых и больных людей в настоящее время пока ограничены. Кишечник содержит огромное количество микроорганизмов (около 100 000 миллиардов), обитающих в основном в толстой кишке и представленных сотнями видов бактерий. Многие бактериальные клетки даже не могут быть культивированы при попытках выделения их из фекалий. Каждый человек обладает вполне приемлемым спектром бактериальной среды, в значительной мере обусловленной его генотипом. Различия между людьми очень

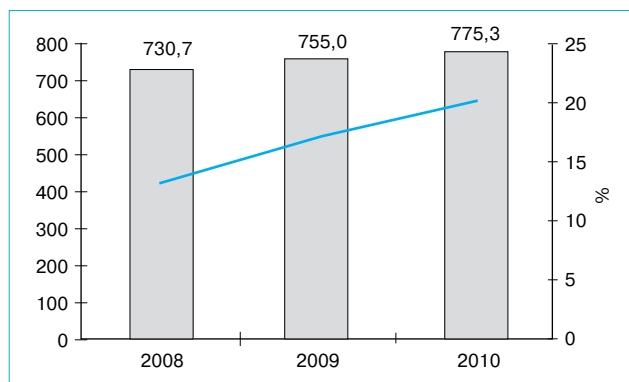


Рис. 1. Динамика йогуртового рынка в 2008–2010 гг. в финансовом выражении (миллион долларов)

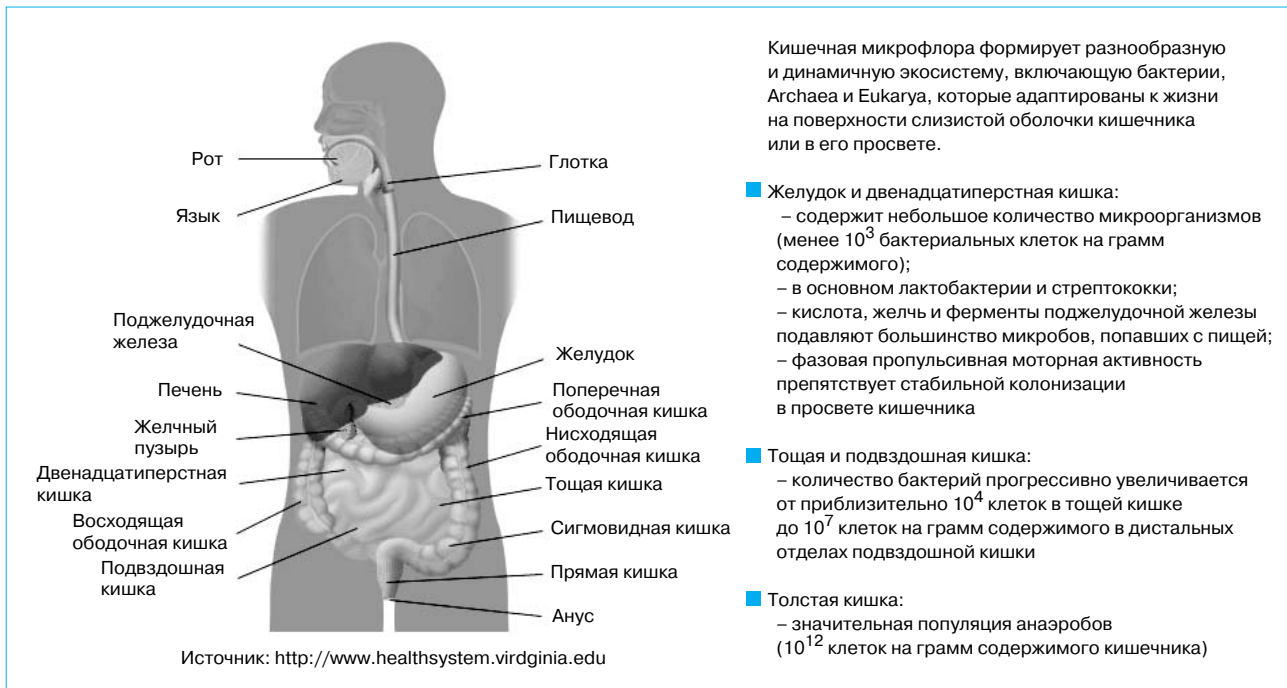


Рис. 2. Кишечная микрофлора человека

высоки в отношении видов и штаммов микробной культуры. У здорового взрослого человека состав кала во времени не меняется. Доминирующими классами бактерий в кишечнике служат бактероиды (*Bacteroides* — анаэробные грамотрицательные бактерии), фирмикуты (*Firmicutes* — грамположительные бактерии) и в меньшей степени актинобактерии (*Actinobacteria*).

Кишечная микрофлора формирует разнообразную и динамичную экосистему, включающую бактерии, эукариоты (*Eukarya*), которые адаптированы к жизни на поверхности слизистой оболочки кишечника или в его просвете, археи (*Archaea* — одноклеточные прокариоты, на молекулярном уровне заметно отличающиеся как от бактерий, так и от эукариот). Желудок и двенадцатиперстная кишка содержат небольшое количество микроорганизмов: менее 10^3 бактериальных клеток на грамм содержимого. В основном это лактобактерии и стрептококки. Соляная кислота, желчь и ферменты поджелудочной железы подавляют большинство микробов, попавших туда с пищей. Фазовая пропульсивная моторная активность кишечника также препятствует стабильной микроколонизации в его просвете.

В тощей и подвздошной кишке количество бактерий прогрессивно увеличивается приблизительно от 10^4 до 10^7 клеток на грамм содержимого соответственно. Толстая кишка содержит большую популяцию анаэробов — 10^{12} клеток на грамм ее содержимого (рис. 2).

Нормальное взаимодействие между кишечными бактериями и хозяином характеризуется как симбиоз. Важным фактором воздействия флоры

Кишечная микрофлора формирует разнообразную и динамичную экосистему, включающую бактерии, *Archaea* и *Eukarya*, которые адаптированы к жизни на поверхности слизистой оболочки кишечника или в его просвете.

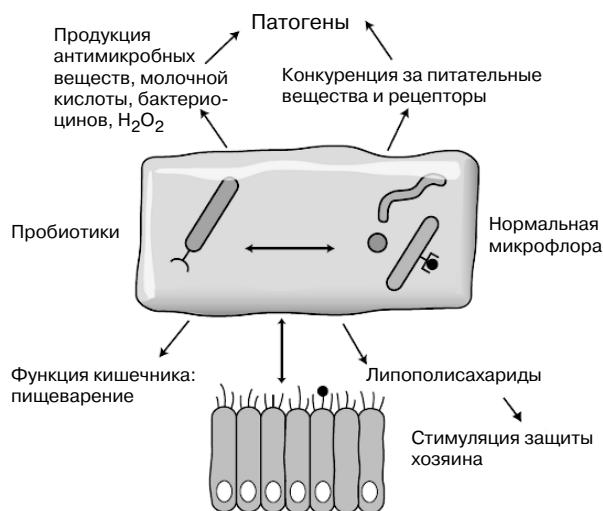
- Желудок и двенадцатиперстная кишка:
 - содержит небольшое количество микроорганизмов (менее 10^3 бактериальных клеток на грамм содержимого);
 - в основном лактобактерии и стрептококки;
 - кислота, желчь и ферменты поджелудочной железы подавляют большинство микробов, попавших с пищей;
 - фазовая пропульсивная моторная активность препятствует стабильной колонизации в просвете кишечника
- Тощая и подвздошная кишка:
 - количество бактерий прогрессивно увеличивается от приблизительно 10^4 клеток в тощей кишке до 10^7 клеток на грамм содержимого в дистальных отделах подвздошной кишки
- Толстая кишка:
 - значительная популяция анаэробов (10^{12} клеток на грамм содержимого кишечника)

верхних отделов ЖКТ на иммунную функцию служит большое количество организованных лимфоидных структур в слизистой оболочке тонкой кишки (пейеровы бляшки). Их эпителий специализирован для захвата и отбора антигенов. Они содержат в себе зачаточные лимфоидные центры для инициации адаптивного иммунного ответа. В толстой кишке микроорганизмы могут пролиферировать с помощью ферментирования доступных веществ из пищи или эндогенной секреции.

Кишечник — один из наиболее важных для иммунной функции орган человеческого тела: приблизительно 79% иммунных клеток организма находятся в его слизистой оболочке. Иммунная система контролирует ответы на:

- белки, получаемые с пищей
 - профилактика пищевой аллергии;
- патогенные микроорганизмы
 - вирусы (ротавирус, полиовирус и др.);
 - бактерии (*Salmonella*, *Listeria*, *Clostridium* и др.);
 - паразиты (*Toxoplasma*), гельминты.

Пребиотики влияют на кишечную флору посредством увеличения числа полезных анаэробных бактерий и уменьшения популяции потенциально патогенных микроорганизмов (рис. 3). Пробиотики оказывают воздействие на желудочно-кишечную экосистему, стимулируя иммунные механизмы слизистой оболочки и неиммунные механизмы через антагонизм и соперничество с потенциальными патогенами [4]. Предполагается, что этот феномен вызывает разнообразные положительные эффекты, включающие уменьшение частоты и тяжести диареи,



Механизмы взаимодействия пробиотик/хозяин

Симбиоз между микрофлорой и хозяином может быть оптимизирован с помощью фармакологических или диетологических вмешательств в кишечную микробную экосистему с помощью про- или пребиотиков

ПРОБИОТИКИ

■ Иммунологические эффекты:

- активация локальных макрофагов для увеличения презентации антигенов В лимфоцитам и увеличения производства секреторного иммуноглобулина А (IgA) местно и системно;
- модулирование цитокиновых профилей;
- вызов гиперответа на пищевые аллергены

■ Неиммунологические эффекты:

- переваривание пищи и конкуренция за питательные вещества с патогенами;
- изменение локальной pH для создания невыгодного местного окружающего пространства для развития патогенов;
- производство бактериоцинов для подавления патогенов;
- устранение супероксидных радикалов;
- стимуляция продукции эпителиального муцина;
- усиление барьерной функции кишечника;
- конкуренция с патогенами за адгезию;
- модификация патогенных токсинов

ПРЕБИОТИКИ

■ Метастатические эффекты: продукция короткоцепочечных жирных кислот, участие в метаболизме жиров, абсорбция ионов (Ca, Fe, Mg)

■ Усиление иммунитета хозяина (продукция IgA, цитокиновая модуляция и т. п.)

Рис. 3. Нормальная микрофлора и пробиотики (J. Intern. Med. — 2005. — Vol. 257. — P. 78–92)

и является одним из наиболее признанных воздействий пробиотиков. Пробиотики уменьшают риск развития рака толстой кишки [1] на животных моделях, вероятно, за счет их роли в подавлении активности определенных бактериальных ферментов, которые могут повышать уровень прокарциногенов, однако в исследованиях у человека этот факт не доказан. Для определения роли пробиотиков как терапевтических средств при ВБК все еще требуется проведение рандомизированных клинических исследований с хорошо разработанным дизайном.

Совет по сельскохозяйственным наукам и технологиям [16] обращает внимание на то, что производителям продуктов рекомендуется указывать класс, вид и штамм каждого пробиотика, а также количество жизнеспособных клеток в каждом штамме, остающееся до срока реализации продукта. Более того, существуют практические рекомендации для проверки научных доказательств функциональных качеств и безопасности пробиотиков в пищевых продуктах, сформулированные рабочей группой FAO (Федеральное агентство по пищевым и лекарственным препаратам США) / WHO (Всемирная организация здравоохранения) в 2002 г. [10]. К наиболее широко распространенным формам пробиотиков относятся молочные продукты и продукты, усиленные пробиотиками.

В качестве примеров пробиотических штаммов в различных продуктах можно привести доступную в РФ Активию (производитель Danone/Dannon), штамм *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 и Актимель (производитель Danone/Dannon), штамм *Lactobacillus casei* DN-114 001.

Тем не менее, не существует четкого определения термина «пробиотик». Основными критериями для пробиотических продуктов служат следующие. Пробиотик должен быть:

- 1) определен по классу и штамму (исследования специфических пробиотических штаммов не могут применяться к любому продукту, заявленному как пробиотик);
- 2) живым;
- 3) получен в адекватной дозе к концу срока реализации (с минимальной вариабельностью между партиями товара);
- 4) обладать эффективностью, доказанной контролируемыми исследованиями на пациентах.

Так, например, Активия представляет собой пробиотический кисломолочный продукт, содержащий две йогуртовые культуры и один специальный пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis* DN-173 010, названный *Bifidus ActiRegularis*. К концу срока реализации продукт «Активия» содержит 10^8 КОЕ/мл (колониеобразующих единиц/мл) *B. ActiRegularis* [17].

Научные исследования эффективности данного штамма широко представлены в литературе. В 2007 г. D. Guyonnet и соавт. [7] опубликовали в журнале «Alimentary Pharmacology & Therapeutics» результаты мультицентрового рандомизированного контролируемого двойного слепого исследования, в котором изучалось влияние ферментированного молока, содержащего *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 (*Bifidus ActiRegularis*), на качество жизни, обусловленное здоровьем, и симптомы СРК у взрослых в звене общей медицинской практики.

Как известно, различные заболевания влияют не только на физическое состояние человека, но и на его поведение, эмоциональные реакции и роль в социальной жизни в целом. Информация о психологических и социальных проблемах, которые появились в жизни людей в связи с болезнями, как правило, мало доступна врачу. Одним из новых критериев оценки эффективности оказания медицинской помощи, получивших в последние годы большое распространение, служит «качество жизни». По определению ВОЗ, качество жизни человека — это характеристика его физического, психологического, эмоционального и социального функционирования, основанная на его субъективном восприятии [2]. Широкую известность получил термин «качество жизни, обусловленное здоровьем» (Health-related quality of life) [15], что позволяет дифференцированно определить влияние болезни и лечения на психологическое, эмоциональное состояние больного и его социальный статус.

В исследовании D. Guyonnet и соавт. [7] «качество жизни, обусловленное здоровьем» оценивалось как основной критерий эффективности применения пробиотиков у 274 пациентов с СРК (вариант с преобладанием запоров), обратившихся в первичное звено здравоохранения (к врачам общей практики). Пациенты были рандомизированы в 2 группы, одна из которых в течение 6 нед получала ферментированное *Bifidus ActiRegularis* молоко, а вторая (контрольная) — термообработанный йогурт. Качество жизни, обусловленное здоровьем, и симптомы СРК были исследованы через 3 и 6 нед приема указанных продуктов у 267 человек. Результаты оказались достоверно лучше в группе получавших исследуемый продукт: качество жизни у них улучшилось на 65,2% против 47,7% в контроле ($p < 0,005$). Результаты данной работы показали хороший эффект пробиотиков в лечении пациентов с СРК с преобладанием запоров относительно и качества жизни, и устранения симптомов заболевания (последнее проявлялось увеличением частоты стула и уменьшением диспептических нарушений).

Уменьшение времени транзита кишечного содержимого было показано в исследовании

P. Marteau и соавт. [11], в котором 36 здоровых женщин были обследованы в течение 4 последовательных периодов по 10 дней каждый. Все они принимали по 3 чашечки (125 г в каждой) ферментированного *Bifidus ActiRegularis* молока в день, а группа контроля получала продукт, не содержащий бифидобактерий. По результатам исследования у женщин, принимавших ферментированный продукт, время транзита кишечного содержимого было достоверно меньше.

Подтверждением тому, что пробиотики остаются живыми в процессе тонкокишечного транзита служит исследование H. Duez и соавт. [6], в котором методом иммуноблоттинга доказано наличие штамма *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 в образцах фекалий человека. Аналогичные данные получены Д.В. Усенко [6].

В настоящее время применение пробиотиков рассматривается при самых разнообразных патологических состояниях. Предполагается, что пробиотик олигофруктоза в сочетании с определенными пробиотическими штаммами может уменьшать экспрессию биомаркеров рака толстой кишки (исследование SYNCAN). Развитие колоректального рака положительно коррелирует с диетой с малым содержанием витаминов, кальция, микроэлементов, малоподвижным образом жизни и ожирением. Инулиноподобные фруктаны (соединения, представляющие собой полимеры молекул фруктозы, которые содержатся в артишоках, спаржах, луке, зеленой фасоли и т. д.), ферментируются кишечной флорой с образованием короткоцепочечных жирных кислот. Среди них бутировая и пропионовая кислоты обладают способностью подавлять деацилирование гистонов (ядерных белков, необходимых для сборки и упаковки нитей ДНК в хромосомы) и рост опухолевых клеток толстой кишки. Бутировая кислота способствует также апоптозу и защищает от генотоксичных канцерогенов посредством экспрессии ферментов, участвующих в детоксикации.

Ферментация супернатантов инулина (по окончании реакции образовавшийся сухой остаток называют преципитатом, а жидкость выше него — супернатантом) оказывает подобное действие на клетки аденомы и карциномы толстой кишки. На животных моделях инулиноподобные фруктаны предотвращали и замедляли колоректальный канцерогенез. Это же положение было подтверждено в исследовании с участием двух групп пациентов (SYNCAN проект), цель которого заключалась в экспериментальных доказательствах снижения риска развития колоректального рака с помощью инулиноподобных фруктанов. В одну группу входили пациенты с повышенным риском развития рака толстой кишки, перенесшие полипэктомию, во вторую — добровольцы с подтвержденным после проведения резекции диагнозом рака толстой кишки. Обе группы получали синбиоти-

ческую смесь. В результате исследования был показан четкий эффект инулина, который снижал риск опухолевой трансформации [12].

Недавние исследования показали благоприятное действие *Lactobacillus casei* DN-114 001 Actimel, DanActive (Danone/Dannon) для профилактики антибиотикоассоциированной диареи и диареи, вызванной *C. difficile*.

Существует мнение, что некоторые штаммы пробиотиков и пребиотическая олигофруктоза эффективны для повышения иммунного ответа. Непрямые доказательства этого получены в исследованиях, направленных на предупреждение острых инфекционных заболеваний (например, зимней эпидемии гриппа), и в работах, оценивавших эффект вакцинации [13, 14].

Пробиотики очень активно изучаются и при лечении неалкогольной жировой болезни печени. Интестинальная флора способна внести свой вклад в развитие ожирения. Профессор Jeffrey I. Gordon (Center for Genome Sciences, Washington University School of Medicine) и его коллеги сообщили результаты своих экспериментов [8], в которых исследовали связь между колонизацией пищеварительного тракта и массой тела у мышей. Мыши, рожденные в стерильных условиях, и, следовательно, без сформировавшейся кишечной флоры, жили в этих же условиях для предотвращения последующей колонизации. Однако эти мыши употребляли больше пищи, чем обычные животные контрольной группы, но при этом имели меньшую массу тела. Эти данные предполагают развитие исследовательского направления, касающегося связи пробиотических бактерий с обменом липидов и отложением жира.

Дальнейшее изучение эффективности пробиотиков необходимо для решения проблем лечения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, сердечно-сосудистыми заболеваниями и многими другими патологическими состояниями. Для этого требуются качественные клинические исследования, результаты которых должны обеспечить доказательную базу и лечь в основу рекомендаций относительно дозы, режима и длительности приема пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков.

Заключение

Пробиотики оказывают воздействие на желудочно-кишечную экосистему, стимулируя иммунные механизмы слизистой оболочки и неиммунные механизмы через антагонизм и соперничество с потенциальными патогенами. Наиболее широко распространенными формами пробиотиков служат молочнокислые продукты и продукты, усиленные пробиотиками. В качестве примеров пробиотических штаммов в различных продуктах можно привести доступную в РФ Активию (производитель Danone/Dannon), штамм *Bifidobacterium animalis* DN-173 010, и Актимель (производитель Danone/Dannon), штамм *Lactobacillus casei* DN-114 001.

В проведенных исследованиях показаны различные эффекты пробиотиков при многочисленных заболеваниях, включая воспалительную болезнь кишечника, синдром раздраженного кишечника, вагинальные инфекции и расстройства иммунитета. Свойства некоторых пробиотиков были исследованы также относительно течения атопической экземы, ревматоидного артрита и цирроза печени. Имеются клинические доказательства роли пробиотиков в снижении уровня холестерина, но результаты различных исследований противоречивы. Очень активно изучаются они и при лечении неалкогольной жировой болезни печени, для профилактики колоректального рака и т. д. Результаты этих исследований должны обеспечить доказательную базу и лечь в основу рекомендаций относительно дозы, режима и длительности приема пробиотиков. Следующие критерии служат обоснованием к их применению: пробиотик должен быть живым; определен по классу и штамму (исследования специфических пробиотических штаммов не могут применяться к любому продукту, заявленному как пробиотик); получен в адекватной дозе к концу срока реализации (с минимальной вариабельностью между партиями товара); обладать эффективностью, доказанной контролируруемыми исследованиями на пациентах.

Список литературы

1. Мазо В.К., Гмошинский И.В., Корочанская Н.В. Значение питания в профилактике колоректального рака (Обзор литературы) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 1. — С. 60–68.
2. Мясоедова Н.А., Тхостова Э.Б., Белоусов Ю.Б. Оценка качества жизни при различных сердечно-сосудистых заболеваниях // Качественная клиническая практика / 2002 <http://medi.ru/doc/9920108.htm>.
3. Усенко Д.В. Влияние кисломолочного продукта на основе штамма *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 на время кишечного транзита // Рос. мед. журн. — 2009. — Т. 11, № 1. — С. 17–21.
4. Шульпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея // Рос. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 6. — С. 467–474.
5. Шульпекова Ю.О. Применение пробиотиков в клинической практике // Рос. мед. журн. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 28–32.
6. Duez H., Pelletier C., Cools S. et al. A colony immunoblotting method for quantitative detection of a *Bifidobacterium animalis* probiotic strain in human faeces // J. Appl. Microbiol. — 2000. — Vol. 88, N 6. — P. 1019–1027.

7. Guyonnet D., Chassany O., Ducrotte P. et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 26, N 3. — P. 475–486.
8. <http://www.dannonprobioticscenter.com/index.asp>.
9. http://www.export.by/en/?act=s_docs&mode=view&id=2461&type=&doc=64
10. <http://www.fermented-foods.net/wgreport2.pdf>
11. Marteau P., Cuillerier E., Meance S. et al. *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16, N 3. — P. 587–593.
12. Pool-Zobel B.L., Sauer J. Overview of experimental data on reduction of colorectal cancer risk by inulin-type fructans // J. Nutr. — 2007. — Vol. 137, N 11 (suppl.). — P. 2580–2584.
13. Turchet P., Laurenzano M., Auboiron S., Antoine J. M. Effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomised, controlled pilot study // J. Nutr. Health Aging. — 2003. — Vol. 7, N 2. — P. 75–77.
14. Winkler P., de Vrese M., Laue Ch., Schrezenmeir J. Effect of a dietary supplement containing probiotic bacteria plus vitamins and minerals on common cold infections and cellular immune parameters // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 43, N 7. — P. 318–326.
15. World Health Organization. Quality of life group. What is it Quality of life? // Wid. Hth. Forum. — 1996. — Vol. 1. — P. 29.
16. www.cast-science.org
17. www.danone.com

УДК [616.36-002.14:578.891]-091

Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени

Е.А. Федосыина, М.С. Жаркова, М.В. Маевская

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Bacterial intestinal microflora and diseases of the liver

Ye.A. Fedosyina, M.S. Zharkova, M.V. Maevskaya

Цель обзора. Проанализировать данные литературы о применении пребиотиков в лечении метаболических нарушений при заболеваниях печени.

Основные положения. Как известно, с жизнедеятельностью кишечной микрофлоры связаны многообразные функции желудочно-кишечного тракта. Нормальная микрофлора поддерживает колонизационную резистентность организма, предотвращает развитие патогенной и условно-патогенной флоры. В случае нарушения этой важнейшей функции увеличивается число и расширяется спектр потенциально патогенных микроорганизмов, их транслокация через стенку кишки, что может сопровождаться возникновением эндогенной инфекции или суперинфекции.

В последнее время широко обсуждается роль избыточного бактериального роста в патогенезе неалкогольного стеатогепатита. При ожирении увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот и формируется стеатоз печени, что рассматривается как «первый удар». Последовательно или одновременно развивается оксидативный стресс («второй удар»), который имеет место и при синдроме избыточного бактериального роста в результате повышенной эндогенной секреции этанола и липополисахаридов, стимулирующих избыточную продукцию провоспалительных цитокинов клетками Купфера. Синдром избыточного бактериального роста наряду с иммунодепрессией, изменением проницаемости кишечной стенки участвует также в патогенезе бактериальной транслокации, а затем и в развитии инфекционных осложнений при *циррозе печени* (ЦП).

The aim of review. To analyze the literature data on application of prebiotics in treatment of metabolic disorders at diseases of the liver.

Original positions. As it is known, diverse functions of gastro-intestinal tract are related to vital activity of intestinal microflora. The normal microflora sustains colonization resistance of the body, prevents development of pathogenic and opportunistic flora. In the case of disorders of this major function the number of potentially pathogenic microorganism is increased and the spectrum extends, their translocation through intestinal wall may occur that can be accompanied by development of endogenous infection or superinfection.

Recently the role of bacterial overgrowth in pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis is widely discussed. At obesity entry of free fatty acids in the liver is increased and steatosis of the liver develops that is considered to be «the first blow». The oxydative stress («the second blow») which takes place at bacterial overgrowth syndrome as well due to increased endogenous secretion of ethanol and lipopolysaccharides, stimulating excessive production of proinflammatory cytokines by Kupffer's cells, educes consecutively or simultaneously. Bacterial overgrowth syndrome along with immunodepression, change of permeability of intestinal wall also participates in pathogenesis of bacterial translocation, and then — in development of infections at *liver cirrhosis* (LC).

Conclusion. Scientific studies showed efficacy of prebiotics (alimentary fibers) as the drugs providing normal activity of intestinal microflora that promotes prophylaxis and treatment of liver diseases, including at patients with the LC, bacterial overgrowth, minimal

Федосыина Екатерина Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки — starkat@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

Заключение. Проведенные научные исследования продемонстрировали эффективность назначения пребиотиков (пищевых волокон) как средств, обеспечивающих нормальную работу кишечной микрофлоры, что способствует профилактике и лечению заболеваний печени, в том числе у пациентов с ЦП, избыточным бактериальным ростом, минимальной печеночной энцефалопатией, неалкогольным стеатогепатитом.

Ключевые слова: кишечная флора, бактериальная транслокация, синдром избыточного бактериального роста, патогенез неалкогольного стеатогепатита, цирроз печени, пищевые волокна, псиллиум.

hepatic encephalopathy, non-alcoholic steatohepatitis.

Key words: intestinal flora, bacterial translocation, bacterial overgrowth syndrome, pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis, alimentary fibers, psyllium.

Нормальная микрофлора кишечника представляет собой полноценную экологическую систему, выполняющую многообразные функции в организме человека. Общее количество видов бактерий, обитающих в кишечнике, приближается к 500. Желудок и двенадцатиперстная кишка содержат небольшое количество микроорганизмов (менее 10^3 бактериальных клеток на грамм содержимого), так как соляная кислота, желчь и ферменты поджелудочной железы подавляют рост большинства микробов, попавших с пищей, а моторная активность препятствует стабильной колонизации в просвете кишечника. Количество бактерий прогрессивно увеличивается от приблизительно 10^4 клеток в тощей кишке до 10^7 клеток на грамм содержимого в дистальных отделах подвздошной кишки. В толстой кишке популяция анаэробов составляет 10^{12} клеток на грамм содержимого кишечника.

С жизнедеятельностью кишечной микрофлоры связаны многообразные функции *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Так, нормальная микрофлора поддерживает колонизационную резистентность организма, предотвращает развитие патогенной и условно-патогенной флоры. В случае нарушения этой важнейшей функции возрастает число и расширяется спектр потенциально патогенных микроорганизмов, увеличивается их транслокация через стенку кишки, что может сопровождаться возникновением эндогенной инфекции или суперинфекции.

Антигенное раздражение слизистой оболочки кишечника, приводящее к активации механизмов неспецифической резистентности, системного и местного иммунитета, создает иммуномодулирующий эффект. В процессе жизнедеятельности нормальной микрофлоры выделяются органические кислоты, способствующие подкислению химуса и препятствующие размножению патогенных и условно-патогенных бактерий в кишечнике. Кроме того, синтезируемые кишечной флорой различные вещества (лизозим, лактолин, стрептоцины, колицины и др.) непосредственно оказы-

вают бактерицидное действие на болезнетворные микроорганизмы. Пристеночный слой, состоящий из бактерий, слизи и иммуноглобулинов, защищает слизистую оболочку кишки от физической и химической агрессии, бактериальных токсинов и паразитов.

Микрофлора кишечника участвует также в процессах жирового и пигментного обмена, выработке пищеварительных ферментов, эндогенном синтезе витаминов.

Количественный и качественный состав кишечной микрофлоры может изменяться под воздействием различных факторов эндогенного или экзогенного происхождения. При нарушении качественного и количественного состава микробиоценоза кишечника вследствие размножения условно-патогенных бактерий в количестве, превышающем норму, развивается синдром избыточного бактериального роста, играющий значительную роль в патогенезе многих заболеваний — неалкогольной жировой болезни печени, осложнений *цирроза печени* (ЦП), гиперхолестеринемии, запоров.

Так, в последнее время широко обсуждается роль избыточного бактериального роста в патогенезе *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ). Как хорошо известно, в качестве модели патогенеза НАСГ предложена теория «двух ударов». При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень *свободных жирных кислот* (СЖК) и формируется стеатоз печени, что рассматривается как «первый удар». Последовательно или одновременно развивается оксидативный стресс («второй удар»), который имеет место и при синдроме избыточного бактериального роста в результате повышенной эндогенной секреции этанола и липополисахаридов, что стимулирует избыточную продукцию провоспалительных цитокинов, особенно TNF α , клетками Купфера [2]. По результатам водородного дыхательного теста у 50–75% больных НАСГ выявляют избыточную бактериальную пролиферацию в тонкой кишке. Максимальная выраженность роста бактерий отмечается у этих больных с исходом в ЦП [1].

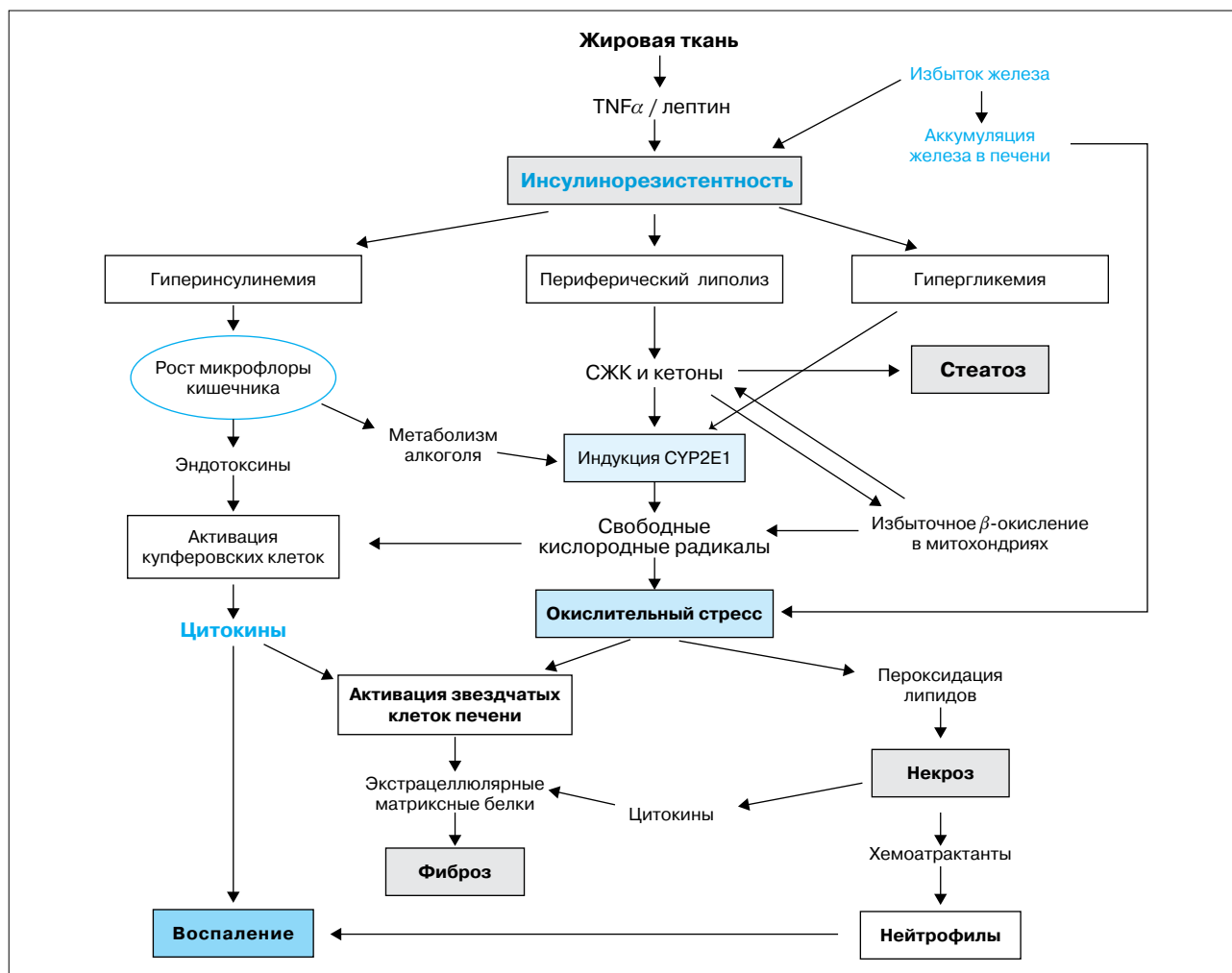


Рис. 1. Патофизиологические механизмы развития неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени

Окислительный стресс, в свою очередь, активизирует NF- κ B, который индуцирует воспаление через синтез молекул клеточной адгезии, цитокинов и хемокинов (рис. 1). Происходит выделение реактивной формы кислорода, NO, цитокинов и эйкозаноидов. Кроме того, гепатоциты с признаками стеатоза самостоятельно могут продуцировать прооксиданты, что обусловлено активизацией СВ2P2E1- и СВ4A-зависимого окисления избытка жирных кислот, сопровождающегося повышенным образованием реактивных форм кислорода и формированием пула дикарбоксильных кислот, служащих субстратом для β -окисления [10].

Таким образом, воспаление становится дополнительным источником прооксидантов в печени, что активизирует каскад реакций, приводящих к формированию стеатогепатита. Взаимодействие окислительного стресса и цитокинов влечет за собой нарушение функционирования звездчатых клеток, изменение матрикса приводит к нарушению равновесия фиброгенез—фибролиз с активацией фиброгенеза [9, 16].

Синдром избыточного бактериального роста наряду с иммунодепрессией, изменением проница-

емости кишечной стенки участвует также в патогенезе развития инфекционных осложнений при ЦП [11, 12]. Все эти нарушения лежат в основе *бактериальной транслокации* (БТ), определяемой как пассаж микроорганизмов и их продуктов из кишечника в мезентериальные лимфатические узлы и в другие внекишечные среды. Феномен БТ доказан в многочисленных экспериментальных моделях на животных и нашел клиническое подтверждение в патогенезе развития инфекционных осложнений у пациентов с поражением печени [15]. Большая часть сведений в пользу феномена БТ при циррозе получена в исследованиях на животных, где она подтверждалась наличием культуры кишечной микрофлоры в хирургически удаленных мезентериальных лимфатических узлах. Впервые возможность бактериальной транслокации у человека была высказана в 1969 г. после интересного наблюдения немецкого хирурга Krause, который самоотверженно выпил суспензию, содержащую огромное количество *Candida albicans* (10^{12} клеток). В течение 3 ч у врача развилась кандидемия и кандидурия.

Исследование БТ при циррозе печени у человека ограничивается недостатком неинвазивных

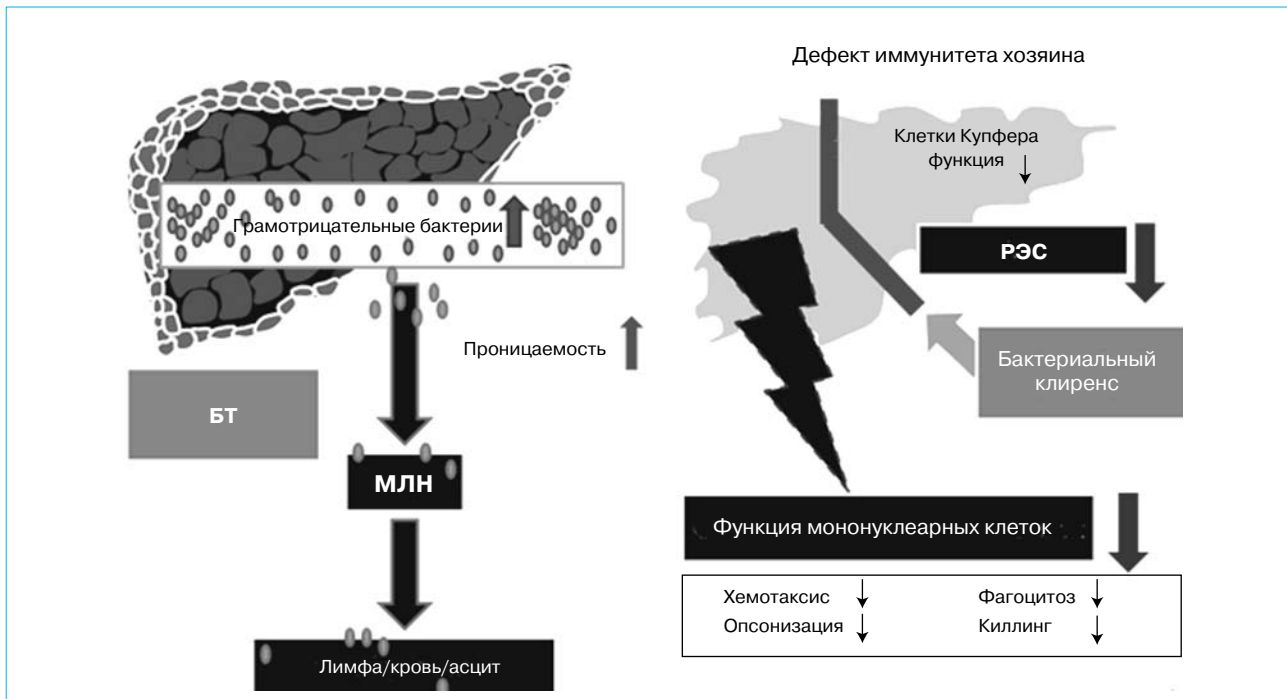


Рис. 2. Механизмы бактериальной транслокации при циррозе печени (БТ — бактериальная транслокация, МЛН — мезентериальные лимфоузлы, РЭС — ретикулоэндотелиальная система)

методов определения этого феномена. Однако имеются данные о получении культуры энтеробактерий в биоптате мезентериальных лимфатических узлов у пациентов, подвергшихся трансплантации или резекции печени. Причем частота высевания кишечной флоры при ЦП класса С примерно в 5 раз превышала таковую при циррозе классов А и В. Методом определения бактериальной ДНК в сыворотке и асцитической жидкости удалось подтвердить пассаж кишечной микрофлоры у $1/3$ больных ЦП с портальной гипертензией и культуронегативным асцитом. Наиболее часто определялись штаммы *Escherichia coli*. Кроме того, маркером БТ, прогнозирующим к тому же частоту развития тяжелых бактериальных инфекций, является повышение уровня сывороточного липополисахаридсвязывающего белка.

Первоначальным звеном в механизме бактериальной транслокации служит синдром избыточного бактериального роста. Однако в экспериментах на животных было показано, что избыточная обсемененность не всеми микроорганизмами приводит к развитию БТ. Следовательно, необходимо учитывать не менее важное, способствующее развитию инфекционных осложнений, условие — фактор бактериальной вирулентности. Имеются микроорганизмы, которые более предрасположены к транслокации, возможно ввиду их лучшей способности к адгезии к кишечному эпителию. Прежде всего они представлены грамотрицательными бактериями: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, а также энтерококками. Эта бактериальная флора способна проникать даже через гистологически нор-

мальную слизистую оболочку кишечной стенки. Предрасполагают к бактериальной пролиферации и такие патологические состояния, как желудочная ахилия, уменьшение секреции желчных кислот, обладающих бактериостатическим действием и улучшающих трофику слизистой кишечника, увеличение времени кишечного пассажа.

Цирроз и другие заболевания печени ассоциированы с функциональными и структурными повреждениями кишечной стенки, что отражается в увеличении ее проницаемости для макромолекул и бактерий. Вопрос о локализации процессов БТ в кишечнике требует дальнейшего изучения. Однако имеются данные, что процессы размножения микроорганизмов и проницаемости эпителия для них преобладают в тонкой кишке. У здорового человека «кишечный барьер» объединяет 3 слоя: слизистый слой, обеспечивающий механическую и иммунологическую (за счет выработки муцина и IgA) функции; эпителий, состоящий из эпителиоцитов и непроницаемых перегородок между ними; клетки иммунной системы, продуцирующие макрофаги и лимфоциты. Отек слизистой оболочки кишечника, возникающий в рамках портальной энтеропатии, ведет к ее гипоксии, в дальнейшем к воспалению, оксидативному стрессу, усилению перекисного окисления липидов в клетках реснитчатого эпителия и дезинтеграции слизистой. Помимо этого, нарушается образование биопленки из муцина и IgA.

Транслокация микроорганизмов через кишечную стенку может проходить путем пиноцитоза, т. е. интрацеллюлярно, что чаще всего наблюда-

ется при наличии интактного слизистого барьера. Однако у больных ЦП бактерии проникают через разобщенные межклеточные контакты, что носит название парацеллюлярной миграции.

Следующим этапом в развитии бактериальной транслокации служит снижение механизмов как местной, так и общей иммунной защиты организма. Попадая в собственную пластинку кишечной стенки, бактерии должны подвергнуться фагоцитозу в местной лимфоидной ткани. Однако при недостаточности местных факторов иммунитета, что наблюдается у иммунокомпрометированных больных с поражениями печени, микроорганизмы колонизируют мезентериальные лимфатические узлы либо могут поступить через грудной лимфатический проток в системный кровоток, вызывая бактериемию и эндотоксинемию (рис. 2).

У здорового человека бактерии, находящиеся в системной циркуляции, уничтожаются *ретикуло-эндотелиальной системой* (РЭС), сосредоточенной главным образом в печени. Главными функциями РЭС являются фагоцитоз и уничтожение бактерий и эндотоксинов, поступающих в печень через систему воротной вены. Ключевая роль в этом процессе принадлежит резидентным печеночным макрофагам — клеткам Купфера, действующим в кооперации с эндотелиоцитами печеночных синусоидов и гепатоцитами. При далекозашедшем цирротическом процессе уменьшается количество и функциональная активность клеток Купфера, нарушаются механизмы фагоцитоза микроорганизмов — хемотаксис, адгезия, дегрануляция, инактивация, снижается внутриклеточное содержание бактерицидных ферментов и гликогена. Это ведет к увеличению поступления эндотоксина в системную циркуляцию. Кроме того, значительные его количества попадают в общий кровоток в обход синусоидов по внутри- и внепеченочным портосистемным шунтам. Высокая эндотоксинемия, в свою очередь, служит ведущим фактором, угнетающим функциональную активность нейтрофилов, и дополнительным условием повышения проницаемости кишечной стенки. Более того, при диффузных заболеваниях печени снижается продукция факторов системы комплемента, что вызывает уменьшение их концентрации как в крови, так и в асцитической жидкости.

Таким образом, синдром избыточного роста играет первоначальную роль в механизме БТ и развитии инфекционных осложнений у больных циррозом.

Как известно, жизнедеятельность микроорганизмов, обитающих в кишечнике, обеспечивается за счет питательных веществ, поступающих из верхних отделов ЖКТ, не переваренных ферментами и не всосавшихся в тонкой кишке. Поэтому на первое место в профилактике нарушения роста микрофлоры ставится создание в кишечнике условий, благоприятных для нормальной микро-

флоры, но неблагоприятных для нежелательных микроорганизмов. С этой целью назначаются **пребиотики** — частично или полностью неперевариваемые компоненты пищи, которые избирательно стимулируют рост и/или метаболизм одной или нескольких групп микроорганизмов, обитающих в толстой кишке, обеспечивая нормальный состав кишечного микробиоценоза. К пребиотикам относятся дисахариды, олигосахариды, пищевые волокна, которые особо необходимы для жизнедеятельности нормальной кишечной микрофлоры. Пищевые волокна вызывают множество физиологических эффектов, в том числе повышение количества лакто- и бифидобактерий. Увеличение количества бифидобактерий в толстой кишке приводит к повышению синтеза компонентов, ингибирующих потенциальные патогены, снижению уровня аммиака в крови и производству витаминов и пищеварительных ферментов. Помимо предоставления питательной среды для нормальной микрофлоры, пищевые волокна вызывают чувство насыщения при приеме пищи, удлиняют время опорожнения желудка; связывают и удаляют токсические и вредные вещества, опосредованно укрепляя иммунную систему; уменьшают уровень холестерина в крови; замедляют абсорбцию сахара в кишечнике; способствуют эвакуации каловых масс, предотвращают запоры и синдром раздраженной толстой кишки; активируют перистальтику кишечника, снижают риск развития геморроя, появления анальных трещин; способствуют синтезу витаминов К и В.

Основным источником пищевых волокон служат фрукты и овощи. Всемирная организация здравоохранения определила рекомендуемую дозу их потребления — не менее 30 г в сутки, департамент по питанию при Академии наук США — 25–38 г. В «Гигиенических требованиях безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов», утвержденных Минздравом России в 2001 г., расчетная физиологическая потребность в пищевых волокнах определена в 30 г/сут при энергетической ценности рациона в 2500 ккал.

По физико-химическим свойствам пищевые волокна подразделяют на растворимые в воде (пектины, камеди, слизи, некоторые фракции гемицеллюлозы), их еще называют «мягкими» волокнами, и нерастворимые (целлюлоза, лигнин, часть гемицеллюлозы) — «грубые» волокна (табл. 1) [14].

Из «грубых» пищевых волокон в продуктах питания чаще всего присутствует клетчатка — **целлюлоза**. Это полисахарид клеточной стенки, полимер глюкозы, однако из-за различий в строении молекулярной цепочки целлюлоза не расщепляется в кишечнике человека. **Гемицеллюлоза** — также полисахарид клеточной оболочки, состоящий из разветвленных полимеров глюкозы и гексозы. Она способна удерживать воду и связывать катионы, преобладает в зерновых продуктах.

Таблица 1

Компоненты пищевых волокон

Фракция	Основные составные части
Целлюлоза (клетчатка)	Полисахариды клеточной стенки
Грубые волокна	
Лигнин	Неуглеводные вещества клеточной стенки, фенилпропановые полимеры
Гемицеллюлоза	Полисахариды клеточной стенки, дериваты разных пентоз и гексоз
Пектины	Полимеры галактуроновой кислоты с пентозными и гексозными боковыми цепями, содержащиеся в клеточной стенке
Мягкие волокна (добавочные субстанции)	
Камеди	Не содержатся в клеточной стенке; комплекс полисахаридов, включающий глюкуроновую и галактуроновую кислоты, ксилозу, арабинозу, маннозу
Слизи	Не содержатся в клеточной стенке; комплекс полисахаридов, некоторые являются полисахаридами запаса (гуар)

Таблица 2

Физико-химические свойства, физиологические и терапевтические эффекты псиллиума

Физико-химические свойства	Физиологический эффект	Терапевтическое действие
Ферментация бактериями	• Энергетический субстрат: – увеличение биомассы бактерий – увеличение продукции КЦЖК – снижение pH толстой кишки (торможение активности 7-α-дегидроксилазы) • Антипролиферативное действие бутирата	• Пребиотическое • Противодиарейное • Слабительное • Антигиперлипидемическое
Способность связывать воду	Увеличение объема химуса — укорочение времени транзита	• Слабительное
Вязкость	Замедление опорожнения желудка и транзита по тонкой кишке	• Быстрое насыщение — антигиперлипидемическое действие
Формирование геля	Снижение абсорбции нутриентов (например, жиров, углеводов)	• Противодиарейное • Слабительное • Антигиперлипидемическое
Связывание органических молекул	Связывание желчных кислот, канцерогенов и токсинов	• Противодиарейное • Слабительное • Антигиперлипидемическое

Лигнины — неуглеводные вещества клеточных оболочек, состоящие из полимеров ароматических спиртов. Они придают плотность оболочке растительной клетки, могут ингибировать переваривание оболочки кишечными микроорганизмами.

Пектины — сложный комплекс коллоидных полисахаридов, которые содержатся в фруктах, ягодах и некоторых овощах. Пектины в присутствии органических кислот и сахара образуют желе, что используется при производстве джемов, мармеладов, пастилы и др. Важное значение имеют сорбирующие свойства пектинов — способность связывать и выводить из организма холестерин, радионуклеиды, тяжелые металлы (свинец, ртуть, стронций, кадмий и др.) и канцерогенные вещества. Пектины способствуют заживлению слизистой оболочки кишечника при ее повреждении.

Камеди — сложные неструктурированные полисахариды, не входящие в состав клеточной оболочки, растворимые в воде, обладающие вяз-

костью; способны связывать в кишечнике тяжелые металлы и холестерин. **Слизи**, как пектин и камеди, — это сложные смеси гетерополисахаридов. Слизи широко представлены в растениях и имеют большее значение, чем камеди, применяются в тех же случаях, что пектины и камеди. Из пищевых продуктов слизи в наибольшем количестве содержатся в овсяной и перловой крупах, геркулесе, рисе. Особенно много слизи обнаружено в оболочке семян подорожника овального, произрастающего в засушливых районах Индии и Пакистана. Из семян получают псиллиум, основное действие которого обеспечивается гелеформирующей фракцией, что отличает псиллиум от многих других типов пищевых волокон (табл. 2).

В табл. 3 представлены клинические эффекты каждой фракции псиллиума [8].

• **Фракция А (30%)** — растворимая в щелочной среде, неферментируемая бактериями (выступает

Таблица 3

Фракции псиллиума и их клинические эффекты

Фракции псиллиума	Механизм действия	Клинический эффект
А. Неферментируемая ⇒	Нормализация моторики кишечника	⇒ Слабительный
В. Гель-формирующая (высокоразветвленный арабиноксилан, частично ферментируемый) ⇒	Формирует матрикс, связывающий воду, желчные кислоты и токсины	⇒ Антидиарейный ⇒ Антигиперлипидемический ⇒ Слабительный ⇒ Противовоспалительный
С. Быстроферментируемая кишечными бактериями ⇒	Рост бифидо- и лактобактерий	⇒ Пребиотический ⇒ Противовоспалительный

как наполнитель, создающий объем) — обеспечивает нормализующее моторику действие.

• **Фракция В** (55%) — гель-формирующая (высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилосодержащими боковыми цепями) — это частично ферментируемая фракция, которая связывает воду и желчные кислоты, способствует также «смазыванию» каловых масс при запоре, при диарее обеспечивает закрепляющее действие за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов [5, 8]. Именно наличие гель-формирующей фракции позволяет отнести псиллиум к группе мягких пищевых волокон, в которую входят слизи и камеди. При разведении псиллиума в воде, в отличие от грубых пищевых волокон, образуется мягкая желеобразная масса, оказывающая в том числе обволакивающее и противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника.

К основным эффектам гель-формирующей фракции относятся:

- обволакивающее, цитопротективное и противовоспалительное действие на эпителиальные клетки кишечника;
- абсорбция токсинов и канцерогенов;
- связывание желчных кислот, приводящее к усилению желчеобразования, желчевыделения и соответственно снижению уровня холестерина и липидов;
- усиление бактерицидного действия желчи при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке;
- матрикс для ферментов поджелудочной железы, что приводит к улучшению пищеварения.

• **Фракция С** (15%) — вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями — обеспечивает замедление эвакуации из желудка (более раннее развитие чувства насыщения, что имеет значение в лечении метаболического синдрома) и оказывает пребиотическое действие. Эта фракция служит субстратом роста нормальной микрофлоры кишечника и распадается до *короткоцепочечных*

жирных кислот (КЦЖК). Ферментация данной фракции в толстой кишке сопровождается стимулированием роста бифидо- и лактобактерий и активным образованием КЦЖК, в основном ацетата, пропионата и бутирата, представляющих основной источник энергии для эпителия толстой кишки. Короткоцепочечные жирные кислоты играют важную роль в физиологических процессах кишечника, стимулируя физиологическую пролиферацию кишечного эпителия, образование слизи и усиливая микроциркуляцию в слизистой оболочке. Таким образом, использование псиллиума возможно в тех случаях, когда применение грубых пищевых волокон противопоказано из-за их раздражающего действия. На сегодняшний день в России в качестве лекарственного средства зарегистрирован единственный монопрепарат псиллиума — мукофальк («Доктор Фальк Фарма»). В зависимости от показаний мукофальк используется в соответствующих режимах и дозах (табл. 4).

Учитывая механизм действия растительных волокон, проводилось множество клинических исследований, в которых была доказана их эффективность в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний желчевыводящих путей, сахарного диабета, ожирения, воспалительных заболеваний кишечника, рака прямой кишки и рака молочной железы. Однако особое внимание хотелось бы уделить возможности назначения пищевых волокон пациентам с патологией печени.

Исходя из патогенеза развития НАСГ, значимости синдрома избыточного роста бактерий в прогрессировании этого заболевания, проводились исследования, оценивающие эффективность применения пре- и пробиотиков по отдельности и в комплексе у больных данной группы [13]. При нормализации микрофлоры кишечника происходит снижение уровня провоспалительных цитокинов (в первую очередь $TNF\alpha$), что приводит к замедлению процессов фиброгенеза. В настоящее время проводится ряд клинических исследований по изу-

Таблица 4.

Режим дозирования мукофалька в зависимости от показаний

Показания	Дозировка
Запор, в том числе при беременности	3–6 пакетиков ежедневно, один месяц и более
Дивертикулярная болезнь	2–4 пакетика ежедневно, постоянно
Диарея	1–3 пакетика до нормализации стула, далее в пребиотической дозе
Гиполипидемическое действие	3 пакетика ежедневно, одновременно с пищей
Пребиотическое действие	1 пакетик ежедневно, один месяц и более
В качестве элемента сбалансированной диеты (гарантированная доза пищевых волокон)	2–3 пакетика ежедневно, постоянно

чению эффективности пребиотиков при различных заболеваниях печени. Открыт отбор пациентов в рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование для оценки возможности лечения НАСГ пре- и пробиотиками. Планируется исследование PROFIMET (Protein, Fiber, and Metabolic Syndrome) по изучению в том числе и пищевых волокон при метаболическом синдроме.

Установлено, что пищевые волокна оказывают немаловажный гипохолестериновый эффект. Псиллиум абсорбирует холестерин и желчные кислоты и выводит их с калом. С 1998 г. шелуха семян подорожника рекомендована Американской кардиологической ассоциацией в качестве компонента диетической терапии у пациентов с легкой и умеренной гиперхолестеринемией.

Учитывая способность пищевых волокон стимулировать рост бифидо- и лактобактерий, снижать проницаемость кишечной стенки, абсорбировать токсические субстанции, возможно их использование для уменьшения степени бактериальной транслокации у больных циррозом, осложненным асцитом, и соответственно для профилактики спонтанного бактериального перитонита.

Так, в исследовании R. Bartoli и соавт. оценивалось влияние приема пищевых волокон на бактериальную транслокацию в условиях эксперимента на животных моделях с ЦП и асцитом [3]. В исследование было включено 36 животных с циррозом, вызванным введением четыреххлористого углерода, 26 из них получали пищевые волокна. При развитии асцита выполняли лапаротомию и брали образцы мезентериальных лимфатических узлов, асцитической жидкости, крови, проводили бактериальный посев. В группе животных, получавших пищевые волокна (пектин), количество траслоцировавшихся бактерий было достоверно ниже.

В исследовании G. Deng и соавт. 30 животных были поделены на 3 группы по 10 каждая — первая получала обычное питание, вторая — энтеральное питание, третья — энтеральное питание и пищевые волокна в течение 8 дней [4]. Затем на 8 дней был назначен 5-фторурацил, после чего оценивалась степень бактериальной транслокации,

толщина стенок кишечника. Частота БТ в мезентериальных лимфатических узлах была ниже у группы, получавшей пищевые волокна, в этой же группе отмечались лучшие параметры структуры кишечной стенки. Полученные данные подтверждают барьерное и защитное действие пищевых волокон на стенку кишечника.

Пищевые волокна можно рекомендовать больным ЦП для предупреждения развития печеночной энцефалопатии, что может быть обосновано их возможностью абсорбировать аммиак, укорачивать время кишечного транзита. В исследовании M. Iwasa и соавт. оценивалось влияние приема пищевых волокон и пробиотиков на проявление признаков минимальной печеночной энцефалопатии у больных циррозом [6]. Были скринированы 97 пациентов, у 58 (60%) из которых имелись признаки минимальной печеночной энцефалопатии: 55 из этих обследованных были рандомизированы — 20 для приема и пробиотиков, и пищевых волокон, 20 — только пищевых волокон, 15 получали плацебо в течение 30 дней. По результатам обследования, больные ЦП с минимальными признаками печеночной энцефалопатии имели избыточный бактериальный рост (*E. coli*, стафилококки). Лечение синбиотиками (комбинацией пробиотиков и ферментируемых пищевых волокон) значительно повысило содержание лактобактерий, не продуцирующих уреазу. Такое изменение микрофлоры было ассоциировано со снижением уровня аммиака крови, обратимостью признаков минимальной печеночной энцефалопатии у 50% больных, значительным уменьшением эндотоксемии. Во время лечения только пищевыми волокнами были получены аналогичные данные, что позволило сделать вывод о возможности терапии и профилактики минимальной печеночной энцефалопатии синбиотиками или пищевыми волокнами.

В другом исследовании Q. Liu и соавт. было продемонстрировано снижение концентрации аммиака у больных циррозом на фоне приема пищевых волокон. 24 пациента с вирусным ЦП были разделены на 2 группы [7]. Первая (12 человек) получала пищевые волокна (*галакто-*

маннан) по 5 г в сутки на протяжении 30 дней, вторая группа служила контролем. По окончании исследования в первой группе сывороточный уровень аммиака статистически достоверно снизился, а содержание КЩЖК и сывороточной диаминоксидазы повысилось. В контрольной группе ни по каким параметрам отличий не было. Полученные данные позволили сделать вывод, что ферментируемые волокна могут быть эффективно использованы в лечении пациентов с циррозом и печеночной энцефалопатией.

Заключение

При нарушении качественного и количественного состава микробиоценоза кишечника вследствие размножения условно-патогенных бактерий в количестве, превышающем норму, развивается синдром избыточного бактериального роста, играющий значительную роль в патогенезе многих заболеваний, — неалкогольной жировой болезни печени, осложнений цирроза печени, гиперхолестеринемии, запоров. Так, в патогенезе НАСГ имеет место оксидативный стресс («второй удар»),

развивающийся и при синдроме избыточного бактериального роста в результате повышенной эндогенной секреции этанола и липополисахаридов, что стимулирует избыточную продукцию провоспалительных цитокинов, особенно TNF α , клетками Купфера. Таким образом, воспаление становится дополнительным источником прооксидантов в печени, что активирует каскад реакций, приводящих к формированию стеатогепатита и дальнейшему прогрессированию заболевания.

Синдром избыточного бактериального роста наряду с иммунодепрессией, изменением проницаемости кишечной стенки участвует также в бактериальной транслокации и патогенезе развития инфекционных осложнений при циррозе печени.

Проведенные научные исследования продемонстрировали эффективность назначения пребиотиков (пищевых волокон) как средств, обеспечивающих нормальную работу кишечной микрофлоры, что способствует профилактике и лечению заболеваний печени, в том числе у пациентов с циррозом, избыточным бактериальным ростом, минимальной печеночной энцефалопатией, неалкогольным стеатогепатитом.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005. — 536 с.
2. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Тер. арх. — 2007. — Т. 79, № 8. — С. 88–92.
3. Bartoli R., Mañé J., Cabré E. et al. Effect of the administration of fermentable and non-fermentable dietary fibre on intestinal bacterial translocation in ascitic cirrhotic rats // Clin. Nutr. — 2007. — Vol. 26, N 3. — P. 383–387.
4. Deng G., Jiang Z., Liu Y. et al. Dietary fiber protects intestinal structure and barrier function // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. — 1998. — Vol. 36, N 12. — P. 759–762.
5. Fischer M.H., Yu N., Gray G.R. et al. The gel-forming polysaccharide of psyllium husk (*Plantago ovata* Forsk) // Carbohydr. Res. — 2004. — Vol. 2; 339 (11). — P. 2009–2017.
6. Iwasa M., Nakao M., Kato Y. et al. Dietary fiber decreases ammonia levels in patients with cirrhosis // Hepatology. — 2005. — Vol. 41, N 1. — P. 217–218.
7. Liu Q., Duan Z.P., Ha D.K. et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis // Hepatology. — 2004. — N 39. — P. 1441–1449.
8. Marlett J.A., Fischer M.H. The active fraction of psyllium seed husk // Proc. Nutr. Soc. — 2003. — Vol. 62, N 1. — P. 207–209.
9. Medina J., Fernández-Salazar L.I., García-Buey L., Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis // Diabetes Care. — 2004. — N 27. — P. 2057–2066.
10. Oneta C.M., Dufour J.F. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations // Swiss Med. Wkly. — 2002. — Vol. 132. — P. 493–505.
11. Rayes N., Seehofer D., Hansen S. et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients // Transplantation. — 2002. — Vol. 74, N 1. — P. 123–12.
12. Riordan S.M., Williams R. The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 45, N 5. — P. 744–757.
13. Solga S.F., Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics // J. Hepatol. — 2003. — Vol. 38. — P. 681–687.
14. Talbot J.M. Role of dietary fiber in diverticular disease and colon cancer // Fed. Proc. — 1981. — N 40 (9). — P. 2337–2342.
15. Wiest R., Garcia-Tsao G. Bacterial translocation in cirrhosis // Hepatology. — 2005. — Vol. 41, N 3. — P. 422–433.
16. Wu W.C., Zhao W., Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats // World J. Gastroenterol. — 2008. — N 14 (2). — P. 313–317.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Л.А. Семенюк — **Эрозивно-язвенная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей: факторы риска, клиника, диагностика и лечение.**

L.A. Semenyuk — **Erosive-ulcerative form of gastroesophageal reflux disease in children: risk factors, clinical presentation, diagnostics and treatment.**

(The theses for PhD degree)

Цель исследования — разработать критерии ранней диагностики и прогноза *эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) у детей на основании изучения клинических, морфологических и функциональных особенностей, обосновать тактику ведения и рационального лечения.

Под наблюдением находились 3694 детей в возрасте от 6 до 18 лет. Частота встречаемости *рефлюкс-эзофагита* (РЭ) при воспалительных заболеваниях верхнего отдела пищеварительного тракта определена при изучении 2560 историй болезни. В качестве референтного теста использовали данные эндоскопии и гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки пищевода.

В основную (1-ю) группу вошли 110 детей в возрасте от 6 до 17 лет с эрозивным (74,5%) и эрозивно-язвенным (25,5%) РЭ. В качестве группы сравнения (2-я группа) обследованы 130 детей с хроническим гастродуоденитом без сопутствующего поражения пищевода. С целью изучения факторов риска в формировании патологии органов пищеварения сформирована контрольная (3-я группа) детей в возрасте от 7 до 18 лет, которые не имели гастроэнтерологической патологии (n=65).

Основные субъективные симптомы болезни — изжога, боль в эпигастриальной области и (или) за грудиной, отрыжка — оценивали визуально-синкретическим методом. За основу взят методический подход А.И. Хавкина (1998), модифицированный автором. Общий показатель каждого симптома определялся как сумма показателей частоты, времени возникновения, интенсивности и продолжительности эпизодов. Минимальный общий показатель — 0 баллов, максимальный — 10 баллов.

Лабораторный комплекс исследований включал общеклинический минимум: эндоскопическую диагностику, хромоэзофагоскопию, гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки

желудка и пищевода, внутрижелудочную pH-метрию, мониторинг pH среды пищевода, ультразвуковые исследования, рентгеноскопию пищевода и внутрижелудочную импедансометрию.

При описании слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта использовали термины, рекомендованные Сиднейской системой (1990) и OMED. Степень тяжести течения эзофагита определяли по классификации Los Angeles (1994) и Savary–Miller (1978), хронического гастрита — по Сиднейской классификации (1996).

Индивидуальную эффективность антацидных препаратов (алмол, алмагель, гелусил-лак, дайджин, маалокс, фосфалюгель) оценивали в группах наблюдения (n=240) и дополнительно у 760 детей в возрасте 6–17 лет с воспалительными заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта.

Пациентов распределили на две группы: в 1-ю вошли 500 детей с повышенной кислотностью желудочного сока, во 2-ю — 500 детей с нормальной кислотностью. Действие каждого антацидного препарата изучали на примере 100 детей с нормальной и повышенной кислотностью желудочного сока. Реакцию внутренней среды желудка оценивали по критериям С.В. Бельмера и соавт. (2001): адекватная (повышение в среде желудка pH до 4 и выше, сохраняющееся в течение 30 мин и более), неадекватная (повышение pH до 4 и (или) быстрое возвращение к исходным показателям) и отсутствие реакции.

Возрастные ультразвуковые параметры диаметра абдоминального отдела пищевода и семиотики РЭ определяли на основании результатов исследований 523 детей.

В возрастную группу 6–7 лет вошли 72 (13,8%) ребенка, в возрасте 8–11 лет — 139 (26,6%), 12–15 лет — 155 (29,6%), 16–18 лет — 157 (30,0%) подростков. С неизмененным пищеводом обследованы 298 пациентов, с неэрозивной рефлюксной болезнью в виде катарального эзофагита — 141, с эро-

живной рефлюксной болезнью в виде эрозивного эзофагита — 64 (из 1-й группы), с эрозивной рефлюксной болезнью в виде язвенного эзофагита — 20 (из 1-й группы). Во время исследования определяли диаметр пищевода, ширину его просвета, длину абдоминального отдела, эхоструктуру слоев пищевода. Для выявления гастроэзофагеальных рефлюксов проводилось контрастное ультразвуковое исследование пищевода после приема жидкости («водно-сифонная проба»).

По результатам исследования, эндоскопически позитивная форма ГЭРБ выявлялась у $1/3$ детей с воспалительными заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта. В ее структуре эрозивно-язвенный РЭ составлял 18,2%.

По мнению автора, заболевание формируется с дошкольного возраста. Этому способствуют внутриутробная гипоксия, асфиксия в родах, малая церебральная дисфункция, внутричерепная гипертензия, соединительнотканые дисплазии, срыгивания и рвоты на первом году жизни, ожирение и высокий рост.

Клиническим своеобразием эрозивной формы ГЭРБ у детей являлось сочетание классических симптомов, таких как боль в эпигастриальной области и за грудиной, изжога, отрыжка кислым, горьким и одинофагия, с отоларингологическим (у 81,8%) и кардиологическим (в виде нарушений ритма сердца у 63,7%) синдромами. Степень воспаления в пищеводе и развитие симптомов болезни коррелировали с закислением внутрипищеводной среды.

Длительность клинических проявлений от 6 мес до 1 года повышала риск развития эрозивно-язвенного эзофагита в 9 раз, более 1 года — в 50 раз.

Эрозивная форма ГЭРБ у подавляющего большинства детей протекала на фоне вегетососудистой дистонии. Она проявлялась преобладанием исходного ваготонического вегетативного тонуса (у 69,1%), неустойчивостью вегетативной нервной деятельности и напряжением регуляторных систем (у 85,4%) с гиперсимпатикотонической реактивностью. Дискоординация вегетативной регуляции пищевода усиливала несостоятельность антирефлюксных механизмов верхнего отдела пищеварительного тракта.

У детей с РЭ преобладали двигательные расстройства, такие как недостаточность нижнего пищеводного сфинктера (у 31,4% детей 1-й группы и у 7,7% — группы сравнения), гастроэзофагеальные рефлюксы (у 70,9% детей 1-й группы и у 17,8% — группы сравнения) и дуоденогастральные рефлюксы (у 55,5% детей 1-й группы и у 32,2% — группы сравнения).

Сочетание усиленной перистальтической активности кардиального отдела желудка со сниженной перистальтической активностью нижней трети желудка является патогенетическим механизмом возникновения гастроэзофагеальных рефлюксов.

Осложнения ГЭРБ в виде язвенных поражений пищевода развивались у 15,5% детей с деструктивными формами РЭ. На фоне эрозивно-язвенного РЭ формировались предпосылки к развитию пищевода Баррета и неопластических процессов в виде метаплазии по желудочному (13,6%) и тонкокишечному (3,6%) типам, дисплазии I степени (6,8%) и лейкоплакии (4,5%). Полипы пищевода и кардиоэзофагеального перехода выявлялись у трети детей.

У 98,2% пациентов сопутствующий хронический гастрит был ассоциирован с персистированием в слизистой оболочке желудка *H. pylori*, который утяжелял течение РЭ.

Критериями ГЭРБ при ультразвуковом исследовании являлись расширение диаметра абдоминального отдела пищевода и (или) возникновение гастроэзофагеальных рефлюксов в виде расщепления центрального эхосигнала и появления гипоэхогенных включений и маятникообразных движений жидкости в просвете пищевода при проведении «водно-сифонной пробы». Ультразвуковой мониторинг дал возможность проследить динамику воспалительного процесса, двигательных нарушений и оценить эффективность терапии.

Эндоскопический контроль эрозивно-язвенного рефлюкс-эзофагита следует проводить 1–2 раза в год с мониторингом гистологических изменений слизистой оболочки пищевода 1 раз в год. При выявлении метаплазии слизистой оболочки пищевода эзофагогастродуоденоскопия должна проводиться 2 раза в год. Если удалось добиться стабилизации или регресса процесса — 1 раз в год. Эндоскопический контроль полипов пищевода и кардиоэзофагеального перехода проводится 1–2 раза в год.

Лечение пациентов с эрозивно-язвенным РЭ следует планировать в зависимости от результата тестирования на *H. pylori*. При выявлении *H. pylori* эрадикация должна проводиться до начала антисекреторной терапии. В лечении эрозивно-язвенного РЭ необходимо применять антисекреторные препараты с высокой кислотонейтрализующей активностью.

В настоящее время ими являются ингибиторы протонной помпы. При эрозивно-язвенном РЭ антацидные препараты следует назначать только в качестве дополнительной терапии к антисекреторным средствам. Перед их применением целесообразно определять индивидуальную эффективность путем проведения фармакологической пробы на аппарате «Гастроскан-5». Выявление резистентности является противопоказанием к назначению антацидных препаратов.

Для оптимизации диагностического и лечебного процессов ГЭРБ у детей необходима совместная деятельность педиатров, гастроэнтерологов, эндоскопистов, врачей ультразвуковой и функциональной диагностики.

Диссертация на соискание ученой степени *доктора медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **Н.Е. Санникова**, доктор медицинских наук, профессор **Г.В. Римарчук**.

Дата защиты: 08.11.2007 на заседании диссертационного совета Д 208.102.02 при ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

О.С. Шифрин — Особенности лечебной тактики у больных хроническим панкреатитом среднетяжелого течения различной этиологии.

O.S. Shifrin — Features of medical approach in patients with chronic pancreatitis of moderate severity of various etiology.

(The theses for PhD degree)

Цель исследования — обосновать и решить клиническую проблему диагностики и лечения среднетяжелых форм *хронического панкреатита* (ХП) алкогольной и билиарной этиологии, в том числе в сочетании с выраженными атеросклеротическими поражениями мезентериальных сосудов, у больных-курильщиков и при наличии депрессивного синдрома, а также диагностики и лечения *стеатоза* (С) *поджелудочной железы* (ПЖ).

В исследование на основном этапе были включены: 108 больных ХП алкогольной этиологии, 160 — ХП билиарной этиологии, 22 — ХП смешанной этиологии (алкогольный + билиарный), 49 — С ПЖ.

Наряду с основными клиническими, лабораторными и инструментальными исследованиями определяли активность эластазы фекалий, по показаниям назначали эндоскопическое *ультразвуковое исследование* (УЗИ) органов брюшной полости и *компьютерную томографию* (КТ), осмотр психиатра и проведение госпитального теста оценки выраженности депрессивного синдрома.

Больные получали классические таблетки панкреатина или его микрогранулы в энтеросолюбивой оболочке. Таблетки панкреатина назначали в виде препарата «Мезим 10000» («Берлин-Хеми»), а в виде микрогранулированного препарата — «Креон 10000» («Солвей Фарма»). В качестве антисекреторных препаратов (по показаниям) применяли омепразол и фамотидин, при сопутствующих геликобактерассоциированных гастродуоденальных эрозивных поражениях — омепразол (40 мг/сут) в составе традиционной «тройной» схемы эрадикации в комбинации с амоксициллином и кларитромицином.

При лечении болевых форм панкреатита назначали парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак и т. д.), при

необходимости — спазмолитики (мебеверин, папаверин, платифиллин и т. д.). Важная роль в лекарственной терапии отводилась при соответствующей клинической ситуации нейролептикам (сонапакс, эглонил), антидепрессантам (коаксил, amitриптилин). При выраженной активности воспалительного процесса применяли массивную дезинтоксикационную терапию (5% раствор глюкозы, физиологический раствор). Коррекция электролитных нарушений осуществлялась раствором «Ацесоль» и реополиглюкином.

У больных ХП среднетяжелого течения алкогольной этиологии не удалось выявить существенной связи между продолжительностью употребления алкоголя до появления первых клинических симптомов болезни и величиной еженедельного его употребления ($17,3 \pm 1,4$ года при употреблении менее 200 мл чистого этанола в неделю и $16,8 \pm 1,7$ года — более 200 мл чистого этанола в неделю, $p > 0,05$), что говорит в пользу отсутствия прямого дозозависимого характера развития заболевания. Отмечена тенденция к более быстрому появлению первых клинических симптомов болезни при «ударном» типе приема алкоголя (1–2 приема в неделю по 60–150 мл чистого этанола) — $14,8 \pm 1,7$ года, чем при более равномерном («почти ежедневном») потреблении аналогичных недельных доз — $18,6 \pm 1,9$ года.

У больных ХП среднетяжелого течения алкогольной и билиарной этиологии отсутствовали достоверные различия в частоте и выраженности большинства клинических симптомов (абдоминальной боли, диареи, вздутия живота) и в уровне лабораторных показателей. Отмечена тенденция к большей потере массы тела в течение болезни у больных ХП алкогольного генеза ($5,4 \pm 1,9$ кг), чем у больных ХП билиарной этиологии ($3,9 \pm 1,3$ кг).

У больных ХП среднетяжелого течения с фиброзно-склеротическим характером морфологических изменений ПЖ отмечены наибольший средний возраст ($58,7 \pm 2,6$ года) и максимальная длительность анамнеза болезни ($13,2 \pm 2,6$ года), чем при других морфологических формах ХП. При данной морфологической форме наблюдалась наибольшая длительность установления правильного диагноза на догоспитальном этапе. Подобная ситуация может быть обусловлена наличием у большинства таких больных относительно малоинтенсивных абдоминальных болей и умеренных изменений ПЖ, диагностируемых с помощью лучевых методов исследования.

КТ расценена как метод, позволяющий улучшить и объективизировать диагностику С ПЖ. Критерии С ПЖ при КТ-исследовании брюшной полости — снижение денситометрических показателей во всех отделах ПЖ ($p < 0,05$), характерные жировые прослойки в ткани органа (в головке ПЖ — в 20,4% случаев, в теле — в 16,3%, в хвостовой части — в 20,4%).

С ПЖ может рассматриваться как диффузный процесс развития жировой ткани во всех отделах ПЖ, сочетающийся с вялотекущим воспалением органа под воздействием панкреатогенных факторов (алкоголь, желчнокаменная болезнь). С ПЖ чаще всего развивается на фоне метаболического синдрома (59,2%). Клинически болезнь проявляется умеренными абдоминальными болями и внешнесекреторной недостаточностью функции ПЖ.

Больные С ПЖ по сравнению с лицами, страдавшими хроническим воспалительным панкреатитом, характеризовались более высокими уровнями гликемии, триглицеридемии и показателями в сыворотке крови активности гамма-глутамилтранспептидазы ($p < 0,05$). СП Ж часто сочетался со стеатозом печени (36,7%), гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (24,5%), ишемической болезнью сердца (24,5%).

КТ — высокоинформативный метод исследования в диагностике выраженных атеросклеротических изменений мезентериальных сосудов (кальциноза). Развитие кальциноза мезентериальных сосудов при среднетяжелых формах ХП достоверно коррелировало не только с пожилым возрастом больных, но и с наличием алкогольной этиологии заболевания ПЖ ($p < 0,05$). Курение может рассматриваться как дополнительный фактор развития кальциноза мезентериальных сосудов при хроническом алкогольном панкреатите.

У больных ХП среднетяжелого течения на фоне кальциноза мезентериальных сосудов отмечена высокая частота заболеваний, обусловленных развитием системного атеросклероза: гипертоническая болезнь (79,1%), ишемическая болезнь сердца (58,1%). Необходимость психоневрологической помощи этим больным обуславливается

главным образом не алгической депрессией, как у прочих больных ХП среднетяжелого течения, а частым наличием у них сосудистой энцефалопатии (58,1%).

В лечении болевой формы ХП среднетяжелого течения с умеренными нарушениями внешнесекреторной функции ПЖ классические таблетки панкреатина оказались у ряда больных более предпочтительными при коррекции абдоминальной боли, чем микрокапсулированный панкреатин. Однако достоверных различий в эффективности лечения абдоминальной боли при использовании обоих типов препаратов панкреатина не получено. Так, полное уменьшение или исчезновение абдоминальной боли выявлено у 80% пациентов, получавших классические таблетки панкреатина, и у 74% больных, получавших микрокапсулированный препарат.

У пациентов с болевой формой ХП активное табакокурение (индекс курильщика — 120 баллов и выше) снижает эффективность стандартной антиангинальной терапии (классические таблетки панкреатина и омепразол). Так, уменьшение или исчезновение абдоминальной боли наблюдалось только у 50% активных курильщиков, в группе же сравнения (у некурящих) — у 85%. Началу консервативного лечения пациентов с болевой формой ХП среднетяжелого течения должен предшествовать их отказ от вредной привычки или уменьшение числа выкуриваемых сигарет в день (до 10 и меньше).

У больных ХП среднетяжелого течения на фоне тяжелого атеросклероза мезентериальных сосудов (кальциноза) отмечалась высокая частота выявления гастродуоденальных эрозий (59,5%), отличавшихся торпидностью к лечению. При лечении абдоминальной боли у пациентов с ХП на фоне кальциноза мезентериальных сосудов целесообразно добавлять к стандартной терапии препараты с анальгетическим действием (из-за низкой эффективности ферментных препаратов и блокаторов протонной помпы). В связи с этим оптимальным представляется назначение данным больным парацетамола — препарата с минимальным отрицательным воздействием на гастродуоденальную слизистую оболочку.

Диссертация на соискание ученой степени *доктора медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный консультант: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.Т. Ивашкин**.

Дата защиты: 27.05.2008 на заседании диссертационного совета Д 215.009.02 при Государственном институте усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации.

Е.Ю. Шкатова — **Механизмы формирования торпидного течения гастродуоденальных язв. Разработка многофакторного прогнозирования и патогенетического лечения.**

Ye.Yu. Shkatova — **Mechanisms of intractable gastroduodenal ulcer development. Advancement of multifactor prediction system and pathogenic treatment.**

(The theses for PhD degree)

Цель исследования — клиничко-патогенетическое обоснование комплексного лечения и профилактики *труднорубцующихся гастродуоденальных язв* (ТРЯ) на основе социально-гигиенических и медико-психологических прогностических критериев.

Изучена частота гастродуоденальных ТРЯ по данным госпитализированной заболеваемости с анализом 3530 карт стационарных больных гастроэнтерологического отделения. В клинических условиях обследовали 721 больного *язвенной болезнью* (ЯБ). Группу наблюдения составили пациенты с торпидным течением ЯБ согласно классификаций А.Л. Гребенева и А.А. Шептулина (1989), МКБ-10. В нее вошли больные, у которых противоязвенная терапия не была эффективной в течение 10–12 нед при ЯБ *желудка* (Ж) — 1-я подгруппа ($n=181$), в течение 6–8 нед — при ЯБ *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) — 2-я подгруппа ($n=296$). Группу сравнения составили пациенты с обычными сроками рубцевания язв: в 3-ю подгруппу вошли 88 больных ЯБЖ, в 4-ю — 156 пациентов с ЯБДПК.

Материал исследования получен при ретроспективном и проспективном наблюдениях за пациентами с использованием клинических, социально-гигиенических, социологических методов, а также экспертной оценки и метода организованного эксперимента.

По результатам исследования, клиническая картина ЯБ с торпидным течением характеризуется выраженным абдоминальным болевым синдромом, ограниченными диспепсическими проявлениями при снижении трофологического статуса на фоне высокой эндотоксемии. Медленно рубцующиеся язвы достоверно чаще формируются в возрасте старше 45 лет при гиперсекреции соляной кислоты и значительной ацидификации функциональной зоны луковицы ДПК в результате антродуоденальной дискоординации. Моторно-эвакуаторные нарушения у больных с ТРЯ желудка в большинстве случаев характеризуются «застойным типом» эвакуации. Рефрактерное течение сопряжено с осложненным течением ЯБ и сопутствующей гепатобилиарной патологией.

Важный фактор торпидного течения ЯБ — низкоеффективное слизееобразование с нарушением соотношения компонентов сиаломуцинов в гликопротеинах на фоне сниженного регионарного

кровотока. Одновременно усиливается метаболизм коллагена в виде нарастания процессов биодеградации и снижения его биосинтеза. При рефрактерном течении уменьшается частота ЯБ, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*, до 60,5% при желудочных язвах и до 71,4% — дуоденальных язвах. Прогностическим критерием вялотекущего течения ЯБ является ген *babA* (36,4%) и генотипов *H. pylori vacAs1/m1* и *vacAs2/m1* (63,6%) с высокой цитотоксической активностью. Повышает частоту *H. pylori*-негативных язв коморбидная кардиоваскулярная (44,0%) и гепатобилиарная (38,9%) патология.

Гемодинамические нарушения на уровне микроциркуляции проявляются в виде динамических изменений (периваскулярного отека, возникновения зон запустевания в капиллярах, замедления кровотока) и статических феноменов (извитость сосудов и неравномерность их калибра). Нарушения системного кровотока характеризуются окклюзионно-стеногическими изменениями, аномалией их развития, вазоспазмом, признаками портальной гипертензии, реологические свойства крови — гиперкоагуляцией. Выявлены достоверные нарушения липидного обмена с повышением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и индекса атерогенности на 70,0 и 13,5%, триглицеридов и β -липопротеидов на 46,1 и 18,2% соответственно.

По данным эндоскопических исследований, у большинства больных выявляются глубокие кратерообразные с большим диаметром язвы. Дуоденальные язвы носят множественный характер, желудочные язвы имеют тенденцию к продвижению в кардиальном направлении при сопутствующей гепатобилиарной патологии. При торпидном течении ЯБ преобладают сопутствующие хронический атрофический гастрит (77,7%) и дуоденит (46,2%) с умеренной и высокой степенью активности воспалительного процесса. Выраженные склеротические изменения собственной пластинки *слизистой оболочки* (СО) Ж отмечены при множественной коморбидной патологии.

Личностный портрет больного с ТРЯ характеризуется тенденцией к интравертированию и повышению уровня невротизма, меланхолическим типом темперамента с высокой реактивной и конституциональной тревожностью, склонностью к депрессии. Преобладание парасимпатической

регуляции вегетативной нервной системы у 49,4% больных с ТРЯ сопровождается нарушением вегетативного обеспечения деятельности у 54,0%. Показана взаимосвязь вегетативного тонуса с эмоциональной сферой и уровнем тревожности пациентов, «ваготонии» — с кислотной агрессией. Констатируется сопряженность психоэмоциональных расстройств с базальным уровнем гормонов.

Комплексное исследование гормонов и функций желудка позволили выявить новые существенные патогенетические закономерности, касающиеся нарушений функционального состояния желудка у больных с ТРЯ. В формировании торпидного течения ЯБ среди нейрогуморальных регуляторных систем важная роль принадлежит гипофизарно-надпочечниковой системе при повышении уровня адренокортикотропного гормона на 191,2%, а кортизола — на 199,7%, способствуя нарушению агрессивно-протективного равновесия. Установлена разнонаправленная корреляция между уровнем кортизола и фракциями сиаловых кислот, прямая — с геликобактериозом, уровнем молекул средней массы, обратная — между уровнем гастрина и pH желудочного сока.

Выявленные социально-гигиенические и медико-психологические особенности больных с торпидным течением ЯБ снижают уровень *качества жизни* (КЖ) по шкалам физического и ролевого эмоционального функционирования, жизнеспособности. Установлена сопряженность показателей КЖ с местными факторами агрессии, уровнем психоэмоциональной дизадаптации, гормональным статусом.

Применение в лечении больных с *H. pylori*-позитивными ТРЯ стандартизированных эрадикационных схем обеспечивает преодоление резистентности с уровнем эрадикации при дуоденальных язвах — 89,5%, при желудочных — 82,6%. Включение в комплексную терапию *H. pylori*-негативных ТРЯ эссливера форте, пентоксифиллина, глицина, даларгина и низкоэнергетического лазерного излучения, влияющих на различные звенья патогенеза, обеспечивает высокую терапевтическую эффективность при дуоденальной локализации ulcerогенеза в 96,7%, желудочной — в 95,3%, обеспечивая стойкую клинико-эндоскопическую ремиссию в 72,7%, по данным отдаленных наблюдений. Общий экономический эффект при лечении больных с ТРЯ составил более 640 тыс. рублей.

Разработанные методика и программа комплексного социально-гигиенического и медико-психологического исследования больных ЯБ с использованием интегральных методов математического моделирования позволила определить прогностические критерии торпидного течения ЯБ, ранжировать клинические, социально-психологические факторы, условия и особенности образа жизни пациентов и членов их семей и разработать скрининг-программы по выявлению группы риска больных на различных уровнях медицинского обслуживания. Использование полученных данных позволяет совершенствовать электронный паспорт пациента для эффективного диспансерного наблюдения, что имеет большое значение в реализации приоритетного национального проекта «Здоровье».

Внедрение в практику образовательных программ с использованием инновационных сестринских технологий повышает уровень КЖ, гигиенической грамотности и медицинской активности пациентов за счет их приверженности к лечению и мотивации на здоровьесберегающее поведение, позволяет воздействовать на управляемые медицинскими работниками факторы здоровья без особых изменений организации труда медицинского персонала и дополнительных финансовых вложений.

Математическое моделирование уровней заболеваемости ТРЯ по теореме гипотез позволяет выявить резервы улучшения здоровья и социально-экономическую значимость профилактических мероприятий. Установлено, что уменьшение числа курящих с ТРЯ до уровня как у пациентов с обычными сроками рубцевания и своевременная обращаемость за медицинской помощью позволили бы снизить формирование рефрактерного течения ЯБ на 18,0 и 27,0% соответственно.

Диссертация на соискание ученой степени *доктора медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Росздрава».

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **Я.М. Вахрушев**, доктор медицинских наук, профессор **Л.Ф. Молчанова**.

Дата защиты: 21.04.2008 на заседании диссертационного совета Д 121.001.01 при ФГУ «Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ».

Перечень статей, опубликованных в 2009 г.

К 70-летию юбилею В.Т. Ивашкина
поздравление от Президента Российской
Федерации Д.А. Медведева..... 2,4

Ивашкин В.Т. Старайтесь жить интересно..... 2,5

Редакционная

Ивашкин В.Т. Механизмы иммунной толерант-
ности и патологии печени..... 2,8

Ивашкин В.Т. Иммунный гомеостаз и иммунные
заболевания печени 3,4

Ивашкин В.Т. Иммунная система и повреждения
печени при хронических гепатитах В и С 6,4

Лекции и обзоры

Абдурахманов Д.Т. Противовирусная терапия
хронического гепатита С: пришло ли время
менять существующие стандарты?..... 1,16

Бакулин И.Г. Нуклеозидные аналоги в лечении
цирроза печени в исходе хронического
гепатита В..... 1,22

Галимова С.Ф., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.
Современные подходы к лечению больных храни-
ческим гепатитом В..... 3,13

Григорьева И.Н. Билиарный сладж..... 3,32

**Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В.,
Буеверов А.О.** Современные терапевтические
схемы лечения аутоиммунного гепатита 4,4

**Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В.,
Соколова И.А., Герман Е.Н., Бундина М.В.**
Факторы риска развития гепатоцеллюлярной
карциномы 1,4

Катикова О.Ю., Ших Е.В. Особенности витамин-
ного статуса у больных с заболеваниями печени
различной этиологии. Возможности витаминно-
терапии..... 3,21

Кулюшина Е.А. Возможности магнитно-резонан-
сной томографии в дифференциальной диагно-
стике цирроза печени и гепатоцеллюлярной
карциномы 5,20

Лапина Т.Л. Лечение и профилактика гастро-
патий, индуцированных нестероидными противो-
воспалительными средствами, в практике
терапевта 4,13

Маевская М.В. Иммуномодулирующие
свойства тимозина альфа-1 1,28

Маевская М.В. Гепатит В и репродуктивное
здоровье 5,4

Маевская М.В., Буеверов А.О. Цитокины

в патогенезе алкогольного гепатита
и возможности терапии..... 2,14

**Полищук Л.О., Козмин Л.Д., Строяков-
ский Д.Л., Доровской Е.С., Скипенко О.Г.**
Гепатотоксичность химиотерапии колоректаль-
ного рака: современное состояние проблемы 5,10

Успенский Ю.П. Эссенциальные фосфолипиды:
старые природные субстанции — новые техно-
логии производства лекарственных
препаратов 5,24

Оригинальные исследования

**Буеверов А.О., Киселева О.Ю., Ивашкин В.Т.,
Белушкина Н.Н., Москалева Е.Ю., Широ-
кова Е.Н., Маевская М.В.** Сравнительная
характеристика апоптоза периферических
лейкоцитов при вирусных и аутоиммунных
заболеваниях печени 4,41

**Булатова И.А., Щёколов В.В.,
Щёколова А.П.** Функциональное состояние
эндотелия при хроническом гепатите С..... 3,42

**Гриневич В.Б., Сас Е.И., Щербина Н.Н.,
Карев Ф.А.** Эффективность высокоселективного
М-холинолитика гиосцина бутилбромид
у больных хроническим панкреатитом 4,25

Денисов Н.Л., Ивашкин В.Т. Адаптивный
иммунитет у больных хроническими заболева-
ниями желудка и кишечника 5,29

Дробышева О.В., Ботвиньев О.К. Функцио-
нальное состояние кардиального и пилорического
сфинктеров, сфинктера Одди у детей с недиффе-
ренцированной дисплазией соединительной ткани
и при отсутствии дисплазии 5,39

Ивашкин В.Т., Денисов Н.Л. Местный имму-
нитет и микробиоценоз при заболеваниях
кишечника 6,11

**Ивашкин В.Т., Непомнящих Г.И., Айдагу-
лова С.В., Непомнящих Д.Л., Дюбанова Г.А.,
Домникова Н.П., Мигуськина Е.И.** Лекарственно-
индуцированное поражение печени:
универсальные структурные маркеры 2,20

Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С.
Клинические аспекты функциональной диспепсии
и эффективность ганатона (итоприда гидро-
хлорида) в ее лечении 6,17

Ивашкина Н.Ю., Ботина С.Г. Оригинальный
отечественный пробиотик аципол: молекулярно-
биологические и метаболические характери-
стики 2,58

- Курилович С.А., Кручинина М.В., Генералов В.М., Бакиров Т.С., Рихтер В.А., Семенов Д.В. Электрические параметры и структура мембран эритроцитов при диффузных заболеваниях печени.....2,30
- Ларин А.К., Щербаков П.Л., Харитонов Л.А., Царькова О.А., Момыналиев К.Т. Определение микробной флоры пигментных желчных камней на основе анализа гена 16S рибосомальной РНК.....5,49
- Мироджов Г.К., Одинаев Р.И., Саттарова М.И., Камолова Н.Т., Рамазанова З.Д. Особенности клинического течения хронических гепатитов смешанной вирусной (HBV+HCV) этиологии....5,44
- Никитин И.Г., Байкова И.Е., Волынкина В.М., Гогова Л.М., Сторожаков Г.И., Прушковская М.П. Опыт использования глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени1,53
- Онучина Е.В., Горобец Э.А., Рожанский А.А., Цуканов В.В. Эффективность применения алгинатов в лечении изжоги у беременных6,23
- Осадчук А.М., Осадчук М.А., Исламова Е.А., Кветной И.М. Роль диффузной эндокринной системы и клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в возникновении и течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки4,19
- Пасечников Д.В., Булгаков С.А., Пасечников В.Д. Возможности применения 24-часовой манометрии в диагностике нарушений двигательной функции пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью5,34
- Пирогова И.Ю., Пышкин С.А., Ефремова Е.В., Горфинкель А.Н., Погорелова С.Г., Абрамовская Н.В. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени4,48
- Степанова Ю.А., Кармазановский Г.Г. Возможности лучевых методов исследования в диагностике осложнений хронического панкреатита.....2,43
- Тропская Н.С., Попова Т.С. Тримебутин в коррекции нарушений электрической активности органов ЖКТ при экспериментальной эндотоксемии.....2,37
- Хазанов А.И., Плюснин С.В., Белякин С.А., Васильев А.П., Бобров А.Н., Павлов А.И., Пехташев С.Г. Хроническая интоксикация алкоголем и заболевания печени1,43
- Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П., Румянцев О.Н., Ивлев А.С., Павлов А.И., Паринов О.В. Клинические особенности острых лекарственных гепатитов.....4,31
- Цуканов В.В., Хоменко О.В., Ржавичева О.С., Буторин Н.Н., Штыгашева О.В., Маады А.С., Бичурина Т.Б., Амелчугова О.С. Распространенность *Helicobacter pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов Восточной Сибири3,38
- Шаповальянц С.Г., Ларичев С.Е., Тимофеев М.Е., Солдатова Н.А. Оценка риска рецидива острой спаечной тонкокишечной непроходимости, разрешенной консервативным путем.....6,34
- Шаповальянц С.Г., Линденберг А.А., Марченко И.П., Луммер К.Б., Согрешилин С.С. Особенности проведения санационных вмешательств при распространенном перитоните3,46
- Шутько С.А., Дудина К.Р., Знойко О.О., Климова Е.А., Каширин В.И., Чешик Д.С., Ющук Н.Д. Клиническое значение динамического определения уровня вирусной нагрузки в крови у пациентов с естественным течением хронической HBV-моноинфекции.....6,28
- Ющук Н.Д., Максимов С.Л., Иванова Л.М., Климова Е.А., Знойко О.О., Кравченко А.В. Комбинированная терапия хронического гепатита С пегилированным интерфероном α -2a и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией и больных с моноинфекцией HCV1,35
- Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов**
- Губергриц Н.Б., Фоменко П.Г., Колкина В.Я. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете.....5,61
- Леоневская Н.М., Эрдес С.И., Ратникова М.А. Протокол лечения болезни Гиршпрунга у детей.....3,57
- Мацукатова Б.О., Эрдес С.И., Ратникова М.А. Системные проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей2, 65
- Метельский С.Т. Физиологические механизмы всасывания в кишечнике3,51
- Метельский С.Т. Физиологические механизмы всасывания в кишечнике. Основные группы веществ.....4,55
- Приворотский В.Ф., Лушова Н.Е. Современные подходы к лечению функциональных запоров у детей1,59
- Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К. Дифференциальная диагностика синдрома раздраженного кишечника и глютенной энтеропатии.....6,39
- Эрдес С.И., Мацукатова Б.О., Мухаметова Е.М. Возможности применения альгинатсодержащих препаратов в педиатрической практике5,55
- Новости колопроктологии**
- Болквадзе Э.Э. Особенности диагностики и хирургического лечения острого анаэробного парапроктита.....3,63
- Заикин С.И., Агаджанян В.В., Левченко Т.В., Первов Е.А., Фролов П.А. Видеоколоноскопия и хромокопия в диагностике плоских аденом толстой кишки (Проспективное исследование)...1,66
- Конович Е.А., Халиф И.Л. Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела у больных язвенным колитом и болезнью Крона.....5,72

Тимербулатов В.М., Фаязов Р.Р., Мехдиев Д.И., Тимербулатов Ш.В., Багаутдинов Ф.З., Багаутдинова Н.М. Собственный опыт лечения осложненных форм дивертикулярной болезни толстой кишки.....5,68

Фоменко О.Ю., Подмаренкова Л.Ф., Титов А.Ю., Рыжов Е.А., Алешин Д.В., Окулов Е.А., Тернавский А.П. Алгоритм исследования нарушений запирающего аппарата прямой кишки при функциональной недостаточности анального сфинктера4,62

Хомутова Е.Ю., Игнатьев Ю.Т., Полуэктов В.Л., Филиппова Ю.Г. Возможности виртуальной колоноскопии в скрининге колоректального рака и аденоматозных полипов6,49

Обмен опытом

Буеверов А.О. Профилактика и коррекция гематологических побочных эффектов противовирусной терапии хронического гепатита С.....3,76

Герман Е.Н., Буеверов А.О., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Левина А.А. Гиперферритинемия у больного хроническим гепатитом С.....1,71

Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В., Федосьина Е.А. Препараты растительного происхождения в лечении гепатита С.....3,70

Лапина Т.Л., Склянская О.А., Напалкова Н.Н., Картавенко И.М., Белятко Е.А., Подымова С.Д., Ивашкин В.Т. Пищевод Баррета после гастрэктомии: патогенетическое значение желчного рефлюкса (Клиническое наблюдение).....4,75

Лемешко З.А., Цветкова Л.И., Максимова Н.Б., Натрошвили А.Г., Склянская О.А., Шульпекова Ю.О. Клинические проявления гастропареза, маскирующие низкую обтурационную толстокишечную непроходимость (Диагностические возможности трансабдоминального ультразвукового исследования).....4,69

Ливзан М.А. Современные принципы лечения запоров.....2,70

Маев И.В., Ивашкина Н.Ю., Самсонов А.А., Казюлин А.Н., Вьючнова Е.С., Шустер А.М.,

Мартьянов В.А. Возможности профилактики идиопатической антибиотикоассоциированной диареи у взрослых2,75

Маевская М.В. Возможности применения пробиотиков в гастроэнтерологии6,65

Трухманов А.С., Маев И.В., Самсонов А.А. Особенности назначения современных антацидных средств при кислотозависимых заболеваниях2,85

Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Пахомова И.Г. Клинические перспективы использования препаратов на основе альгиновой кислоты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.....2,79

Федосьина Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени6,73

Методические рекомендации

Диагностика болезни Вильсона5,78

Дифференциальная диагностика и лечение болезни Вильсона.....6,55

Лечение осложнений цирроза печени (Методические рекомендации для врачей). 1,78; 3,82

Информация

Правила для авторов.....1,92

Резюме диссертаций: информация из ВАК России1,89; 2,90; 4,86; 5,89; 6,82

Калинин Андрей Викторович (К 75-летию со дня рождения)4,79

Современное состояние проблемы цирроза печени. Постановление бюро отделения клинической медицины РАМН от 25.09.2008 г.1,87

Шептулин А.А., Кучумова С.Ю. Новое в изучении проблемы синдрома раздраженного кишечника (По материалам докладов 16-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии; Вена, 2008)4,81

Перечень статей, опубликованных в 2009 г.6,88

Список авторов.....6,91

Список авторов

Абдурахманов Д.Т. 1,16
Абрамовская Н.В. 4,48
Агаджанян В.В. 1,66
Айдагулова С.В. 2,20
Алешин Д.В. 4,62
Амельчугова О.С. 3,38

Багаутдинов Ф.З. 5,68
Багаутдинова Н.М. 5,68
Байкова И.Е. 1,53
Бакиров Т.С. 2,30
Бакулин И.Г. 1,22
Баранская Е.К. 6,39
Барышникова Н.В. 2,79
Белушкина Н.Н. 4,41
Белякин С.А. 1,43
Белятко Е.А. 4,75
Бичурина Т.Б. 3,38
Бобров А.Н. 1,43
Болквадзе Э.Э. 3,63
Ботвиньев О.К. 5,39
Ботина С.Г. 2,58
Буеверов А.О. .. 1,71; 2,14; 3,76;
4,4; 4,41
Булатова И.А. 3,42
Булгаков С.А. 5,34
Бундина М.В. 1,4
Буторин Н.Н. 3,38

Васильев А.П. 1,43; 4,31
Волынкина В.М. 1,53
Вьючнова Е.С. 2,75

Галимова С.Ф. 3,13
Генералов В.М. 2,30
Герман Е.Н. 1,4; 1,71
Гогова Л.М. 1,53
Городец Э.А. 6,23
Горфинкель А.Н. 4,48
Григорьева И.Н. 3,32
Гриневич В.Б. 4,25
Губергриц Н.Б. 5,61

Денисов Н.Л. 5,29; 6,11
Домникова Н.П. 2,20
Доровской Е.С. 5,10
Дробышева О.В. 5,39
Дудина К.Р. 6,28
Дюбанова Г.А. 2,20

Ефремова Е.В. 4,48
Жаркова М.С. 6,73

Заикин С.И. 1,66
Знойко О.О. 1,35; 6,28

Иванова Л.М. 1,35
Ивашкин В.Т. 1,4,71;
2,5,8,20; 3,4; 3,13;
3,70; 4,4; 4,41; 4,75;
5,29; 6,4; 6,11; 6,17
Ивашкина Н.Ю. 2,58,75
Ивлев А.С. 4,31
Игнатьев Ю.Т. 6,49
Исламова Е.А. 4,19

Казюлин А.Н. 2,75
Камолова Н.Т. 5,44
Карев Ф.А. 4,25
Кармазановский Г.Г. 2,43
Картавенко И.М. 4,75
Катикова О.Ю. 3,21
Каширин В.И. 6,28
Кветной И.М. 4,19
Киселева О.Ю. 4,41
Климова Е.А. 1,35; 6,28
Козмин Л.Д. 5,10
Колкина В.Я. 5,61
Конович Е.А. 5,72
Кравченко А.В. 1,35
Кручинина М.В. 2,30
Кулюшина Е.А. 5,20
Курилович С.А. 2,30
Кучумова С.Ю. 4,81

Лапина Т.Л. 4,13,75
Ларин А.К. 5,49
Ларичев С.Е. 6,34
Левина А.А. 1,71
Левченко Т.В. 1,66
Лемешко З.А. 4,69
Леоневская Н.М. 3,57
Ливзан М.А. 2,70
Линденберг А.А. 3,46
Луммер К.Б. 3,46
Луппова Н.Е. 1,59

Маады А.С. 3,38
Маев И.В. 2,75,85
Маевская М.В. 1,4,28,71;
2,14; 3,13,70;
4,4,41; 5,4; 6,65,73
Максимов С.Л. 1,35
Максимова Н.Б. 4,69
Мартьянов В.А. 2,75
Марченко И.П. 3,46

Мацукатова Б.О. 2,65; 5,55
Метельский С.Т. 3,51; 4,55
Мехдиев Д.И. 5,68
Мигуськина Е.И. 2,20
Мироджов Г.К. 5,44
Момыналиев К.Т. 5,49
Морозова М.А. 1,4; 3,70; 4,4
Москалева Е.Ю. 4,41
Мухаметова Е.М. 5,55

Напалкова Н.Н. 4,75
Натрошвили А.Г. 4,69
Непомнящих Г.И. 2,20
Непомнящих Д.Л. 2,20
Никитин И.Г. 1,53

Одинаев Р.И. 5,44
Окулов Е.А. 4,62
Онучина Е.В. 6,23
Осадчук А.М. 4,19
Осадчук М.А. 4,19

Павлов А.И. 1,43; 4,31
Павлов Ч.С. 1,71
Паринов О.В. 4,31
Пасечников В.Д. 5,34
Пасечников Д.В. 5,34
Пахомова И.Г. 2,79
Первов Е.А. 1,66
Пехташев С.Г. 1,43
Пирогова И.Ю. 4,48
Плюснин С.В. 1,43; 4,31
Погорелова С.Г. 4,48
Подмаренкова Л.Ф. 4,62
Подымова С.Д. 4,75
Полищук Л.О. 5,10
Полуэктов В.Л. 6,49
Попова Т.С. 2,37
Приворотский В.Ф. 1,59
Прушковская М.П. 1,53
Пышкин С.А. 4,48

Рамазанова З.Д. 5,44
Ратникова М.А. 2,65; 3,57
Ржавичева О.С. 3,38
Рихтер В.А. 2,30
Рожанский А.А. 6,23
Румянцев О.Н. 4,31
Рыжов Е.А. 4,62

Самсонов А.А. 2,75; 2,85
Сас Е.И. 4,25
Саттарова М.И. 5,44

Семенов Д.В.	2,30	Фаязов Р.Р.	5,68	Шаповальянц С.Г.	3,46; 6,34
Скипенко О.Г.	5,10	Федосыина Е.А.	3,70; 6,72	Шептулин А.А.	4,81; 6,17
Склянская О.А.	4,69; 4,75	Филиппова Ю.Г.	6,49	Широкова Е.Н.	4,41
Согрешилини С.С.	3,46	Фоменко О.Ю.	4,62	Ших Е.В.	3,21
Соколова И.А.	1,4	Фоменко П.Г.	5,61	Штыгашева О.В.	3,38
Солдатов Н.А.	6,34	Фролов П.А.	1,66	Шульпекова Ю.О.	4,69; 6,39
Степанова Ю.А.	2,43			Шустер А.М.	2,75
Сторожаков Г.И.	1,53	Хазанов А.И.	1,43; 4,31	Шутько С.А.	6,28
Строяковский Д.Л.	5,10	Халиф И.Л.	5,72		
		Харитонов Л.А.	5,49	Щёкотов В.В.	3,42
Тернавский А.П.	4,62	Хоменко О.В.	3,38	Щёктова А.П.	3,42
Тимербулатов В.М.	5,68	Хомутова Е.Ю.	6,49	Щербаков П.Л.	5,49
Тимербулатов Ш.В.	5,68			Щербина Н.Н.	4,25
Тимофеев М.Е.	6,34	Царькова О.А.	5,49		
Титов А.Ю.	4,62	Цветкова Л.И.	4,69	Эрдес С.И.	2,65; 3,57; 5,55
Тропская Н.С.	2,37	Цуканов В.В.	3,38; 6,23		
Трухманов А.С.	2,85; 6,17	Чешик Д.С.	6,28	Ющук Н.Д.	1,35; 6,28
Успенский Ю.П.	2,79; 5,24				