

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 сайте www.m-vesti.ru

Адрес:

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

Телефон: 8 (499) 248-38-23
(E-mail: good.day@ru.net)

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

(E-mail: good.day@ru.net)

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

А.И.Хазанов

С.А.Чернякевич

А.А.Шептулин

(зам. главного редактора)

Редакционный совет:

С.А.Алексеев

О.Я.Бабак

Э.И.Белобородова

Э.Г.Григорян

А.К.Ерамышанцев

А.Р.Златкина

Г.Ф.Коротко

С.А.Курилович

В.А.Максимов

С.Н.Маммаев

Ю.Х.Мараховский

Г.А.Минасян

О.Н.Минушкин

И.А.Морозов

Ю.Г.Мухина

А.И.Пальцев

Л.К.Пархоменко

В.Д.Пасечников

С.Д.Подымова

Г.В.Римарчук

В.И.Симоненков

А.В.Ткачев

Е.Д.Федоров

И.Л.Халиф

Г.В.Цодиков

А.В.Шапошников

Хабаровск

Харьков

Томск

Ереван

Москва

Москва

Краснодар

Новосибирск

Москва

Махачкала

Минск

Ереван

Москва

Москва

Москва

Новосибирск

Харьков

Ставрополь

Москва

Москва

Санкт-Петербург

Ростов-на-Дону

Москва

Москва

Москва

Ростов-на-Дону

Editor-in-chief:

V.T.Ivashkin

Production Manager:

G.G.Piskunov

Editorial Manager:

T.L.Lapina

(E-mail: good.day@ru.net)

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

A.I.Khazanov

S.A.Chernyakevich

A.A.Sheptulin

(deputy editor-in-chief)

Editorial council:

S.A.Alexeyenko

O.Ya.Babak

E.I.Byeloborodova

E.G.Grigoryan

A.K.Yeramishantsev

A.R.Zlatkina

G.F.Korot'ko

S.A.Kurilovich

V.A.Maximov

S.N.Mammaev

Yu.Kh.Marakhovsky

G.A.Minasyan

O.N.Minushkin

I.A.Morozov

Yu.G.Mukhina

A.I.Pal'tsev

L.K.Parkhomenko

V.D.Pasychnikov

S.D.Podymova

G.V.Rimarchuk

V.I.Simonenkov

A.V.Tkachev

Ye.D.Fedorov

I.L.Khalif

G.V.Tsodikov

A.V.Shaposhnikov

Khabarovsk

Kharkov

Tomsk

Yerevan

Moscow

Moscow

Krasnodar

Novosibirsk

Moscow

Machachkala

Minsk

Yerevan

Moscow

Moscow

Moscow

Novosibirsk

Kharkov

Stavropol

Moscow

Moscow

Saint-Petersburg

Rostov-on-Don

Moscow

Moscow

Moscow

Rostov-on-Don

Содержание

Лекции и обзоры

<i>И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян</i> Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 β при геликобактериозе	4
<i>В.Т. Ивашкин, О.М. Дранкина</i> Возможности применения тримебутина в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника.....	12
<i>А.А. Шептулин, Э.А. Торрес</i> Современные возможности применения рифаксимины в гастроэнтерологии	17

Оригинальные исследования

<i>И.М. Картавенко, Т.Л. Лапина, М.Ю. Коньков, О.А. Склянская, Н.Б. Коприца, В.Т. Ивашкин</i> Морфофункциональная оценка двенадцатиперстной кишки у больных с функциональной диспепсией	23
<i>А.И. Михалев, Е.Д. Федоров, С.А. Чернякевич, О.И. Юдин, В.В. Тубашов</i> Результаты лапароскопического ушивания перфоративных дуоденальных язв	33
<i>А.А. Бахмет</i> Влияние некоторых олигопептидов на иммунные структуры лимфоидных бляшек тонкой кишки (Экспериментальное исследование)	38
<i>Ю.М. Галеев, Ю.Б. Лишманов, К.А. Апарцин, М.В. Попов, О.В. Салато, Е.В. Коваль, С.А. Лепехова, О.А. Гольдберг</i> Морфофункциональная оценка тонкой кишки при механической непроходимости кишечника	45
<i>А.В. Дегтярева, Е.Л. Туманова, А.Ю. Разумовский, Е.А. Таширова, М.Б. Албегова, Ю.Г. Мухина, Н.Н. Володин</i> Морфологическая диагностика атрезии внепеченочных желчных протоков	54

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>А.А. Шептулин</i> Алкогольные поражения слизистой оболочки желудка.....	62
---	----

Новости колопроктологии

<i>Г.И. Воробьев, А.П. Жученко, А.Ф. Филон, Г.М. Китчиева</i> Колит отключенной толстой кишки (Обзор литературы).....	65
--	----

Обмен опытом

<i>Е.А. Лукина, Е.П. Сысоева, Г.А. Суханова, Г.М. Галстян, А.В. Гржимоловский, С.Р. Карагюлян, Г.А. Франк</i> Атипичный лимфогранулематоз или типичный ANCA-ассоциированный васкулит с поражением печени и кишечника?	71
<i>И.В. Маев, Е.В. Жилев, Д.Т. Дичева, Т.А. Бурагина, О.Е. Березутская, Н.Л. Головкина</i> Болезнь Уиппла.....	80
<i>Н.Б. Губергриц, О.А. Федорченко, И.В. Василенко, Г.М. Лукашевич, Ю.А. Загоренко</i> Поражение желудка при СПИДе	86

Информация

Резюме диссертаций: информация из ВАК России	91
--	----

Contents

The lectures and reviews

<i>I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy, T.S. Oganessian</i> Interleukin-1 β allelic polymorphism at <i>H. pylori</i> infection	4
<i>V.T. Ivashkin, O.M. Drapkina</i> Options of trimebutine application in treatment of irritable bowel syndrome.....	12
<i>A.A. Sheptulin, E.A. Torres</i> Rifaximin in gastroenterology: state-of-the-art	17

Original investigations

<i>I.M. Kartavenko, T.L. Lapina, M.Yu. Kon'kov,</i> <i>O.A. Sklyanskaya, N.B. Koprivitsa, V.T. Ivashkin</i> Morphofunctional assessment of duodenum at functional dyspepsia patients	23
<i>A.I. Mikhalev, Ye.D. Fedorov, S.A. Chernyakevich,</i> <i>O.I. Yudin, V.V. Tubashov</i> Results of laparoscopic closure of perforative duodenal ulcers	33
<i>A.A. Bakhmet</i> Effect of some oligopeptides on immune structures of lymph follicles of small intestine (Experimental study).....	38
<i>Yu.M. Galeyev, Yu.B. Lishmanov, K.A. Apartsin, M.V. Popov, O.V. Salato,</i> <i>Ye.V. Koval, S.A. Lepekhova, O.A. Goldberg</i> Morphofunctional assessment of small bowel at mechanical obstruction of intestine	45
<i>A.V. Degtyaryova, Ye.L. Tumanova, A.Yu. Razumovsky, Ye.A. Tashirova,</i> <i>M.B. Albegova, Yu.G. Mukhin, N.N. Volodin</i> Morphological diagnostics of extrahepatic biliary atresia.....	54

National college of gastroenterologist, hepatologist

<i>A.A. Sheptulin</i> Alcohol-induced lesions of the stomach mucosa.....	62
---	----

News of coloproctology

<i>G.I. Vorob'yev, A.P. Zhuchenko, A.F. Filon, G.M. Kitchiyeva</i> Diversion colitis (Review of the literature)	65
--	----

Exchange of experience

<i>Ye.A. Lukina, Ye.P. Sysoyeva, G.A. Sukhanova, G.M. Galstyan,</i> <i>A.V. Grzhimolovsky, S.R. Karagulyan, G.A. Frank</i> Atypical lymphogranulomatosis or typical ANCA-associated vasculitis with liver and intestinal involvement?	71
<i>I.V. Mayev, Ye.V. Zhilyaev, D.T. Dicheva, T.A. Buragina,</i> <i>O.Ye. Berezutskaya, N.L. Golovkina</i> Whipple's disease	80
<i>N.B. Gubergrits, O.A. Fedorchenko, I.V. Vasilenko,</i> <i>G.M. Lukashevich, Yu.A. Zagorenko</i> Stomach lesions at AIDS.....	86

Information

Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission	91
--	----

УДК [616.98:579.835.12]-092

Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 β при геликобактериозе

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян

(ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрав,
кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии)

Interleukin-1 β allelic polymorphism at *H. pylori* infection

I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy, T.S. Oganesyanyan

Цель обзора. Проанализировать данные литературы о роли, оказываемой полиморфизмом генов интерлейкина-1 β на развитие и течение геликобактериоза.

Последние данные литературы. В настоящее время ключевым вопросом геликобактериоза является возможность инфекции *H. pylori* индуцировать такие разные заболевания, как язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и рак желудка. Основой патогенеза геликобактериоза является воспаление слизистой оболочки желудка. В развитии любого воспалительного процесса, а также в его исходе важную (если не главную) роль играет равновесие продукции, экспрессии и ингибиции синтеза белков семейства интерлейкина-1. Сегодня доказано, что различный уровень выработки интерлейкина-1 связан с наличием определенных аллелей.

Заключение. Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 оказывает существенное влияние на течение, исход и в конечном итоге на лечение инфекции *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: интерлейкин-1, полиморфизм, язвенная болезнь, рак желудка, *H. pylori*, эрадикация.

The aim of review. To analyze literature data on the role of genetic polymorphism of interleukin-1 β in development and course of *H. pylori* infection.

Recent literature data. Now a key question of *H. pylori* infection is the potential of the microorganism to induce such diverse diseases, as duodenal peptic ulcer and stomach cancer. A basis of *H. pylori* infection pathogenesis is inflammation of the stomach mucosa. In development of any inflammatory process, and also in its outcome the balance of production, expression and inhibition of synthesis of interleukin-1 protein family plays important (if not the main) role. Today it is proved, that the various levels of interleukin-1 production are related to the presence of certain alleles.

Conclusion. Genetic polymorphism of interleukin-1 family has essential effect on course, outcomes and finally on the treatment of *Helicobacter pylori* infection.

Key words: interleukin-1, polymorphism, peptic ulcer, stomach cancer, *H. pylori*, eradication.

Язвенная болезнь (ЯБ) с современных позиций рассматривается как полиэтиологическое, генетически и патогенетически неоднородное заболевание. Этиологические факторы ЯБ много раз пересматривались и уточнялись. За длительный период исследования разными учеными были предложены лаконичные и актуальные для своего времени формулировки, определяющие этиологию язвенной болезни. В частности: К. Шварц «Нет кислоты — нет язвы» (1910 г.), Д. Грахам «Нет *H. pylori* — нет язвы» (1989 г.),

Г.Н. Титгат «Нет *H. pylori* — нет *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни» (1995 г.), последняя из них сохраняет актуальность и по сей день.

H. pylori обнаруживается в 90–95% случаев язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и в 70–85% случаев язвенной болезни желудка (ЯБЖ) [7]. По данным на 2003 г., распространенность и заболеваемость язвенной болезнью среди населения РФ составили 1 807 935 и 164 798 соответственно (на 100 000 населения — 1260,3 и 114,9) [3].

Геликобактериоз относится к так называемым медленным инфекциям и только у 20% инфицированных людей развивается язвенная болезнь или рак желудка [26]. Механизм язвобразования при инфицировании *H. pylori* неоднократно пересматривался. Прежде считалось, что *H. pylori* снижает защитные свойства *слизистой оболочки желудка* (СОЖ), большинство исследователей в настоящем стали рассматривать воспаление, вызванное *H. pylori*, как начальный этап в сложном каскаде нарушений секреторной функции желудка.

Первый неиммунологический барьер, с которым сталкивается любая инфекция, это желудочная секреция. Почти у всех позвоночных животных соляная кислота синтезируется в верхних отделах *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), и этот физиологический процесс, без сомнений, является основой выживания.

Способность производить кислоту позволила позвоночным животным использовать в пищу более сложные компоненты, но в первую очередь это защита от микроорганизмов, которые попадают в организм *per os*. Очевидно, что уровень кислотности, равный или меньше 4, очень важен для хозяина, поскольку повышение внутрижелудочного pH способствует быстрому бактериальному росту и обсеменению СОЖ [46]. Возможно, самое важное последствие потери способности синтезировать достаточное количество соляной кислоты увеличивает риск развития рака желудка. Бесспорно, это состояние может развиваться спустя десятилетия после инфицирования на фоне прогрессирующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита. Поэтому изучение механизма, благодаря которому прогрессирует воспаление, вызванное *H. pylori*, позволит понять патогенез канцерогенеза. Известно, что воздействие инфекции на кислотную продукцию напрямую зависит от тяжести и топографии гастрита.

Естественной средой обитания *H. pylori* является СОЖ. Несмотря на то, что *H. pylori* хорошо защищена, для выживания в кислой среде наиболее комфортными условиями для нее является pH от 7 до 9. В экспериментах *in vitro* было доказано, что колонизация бактериями отмечается в среде с кислотностью, равной 8. Сама бактериальная клетка окружена содержащим уреазу гликокаликсом, функция которого состоит в образовании углекислого газа и аммиака, нейтрализующих соляную кислоту желудочного сока, и таким образом создается локальная среда с pH 7,0, благоприятная для жизнедеятельности микроорганизма [13].

Отмечено, что при снижении желудочной секреции происходит колонизация более широкой ниши, чем при нормальной кислотности. Также перемещению *H. pylori* в другие отделы желудка могут способствовать различные факторы, в

числе которых и терапия ингибиторами протонной помпы, если препараты этого ряда используются на фоне инфекции *H. pylori*.

Известно, что в желудке имеются две функциональные зоны: более «кислая» — тело (за счет нахождения в ней париетальных клеток, синтезирующих соляную кислоту) и менее «кислая» — антральная часть, где в СОЖ, в средней зоне пилорических желез, находится большое количество G-клеток. Антральные G-клетки образуют преимущественно биологически наиболее активную 17-аминокислотную молекулу гастрина.

Исходя из сказанного, становится очевидным, что бактерия прежде всего колонизирует СОЖ антрального отдела. Адгезированные в СОЖ *H. pylori* вызывают хронический активный гастрит, сопровождающийся гипергастринемией, который, в свою очередь, через стимуляцию париетальных клеток вызывает гиперхлоргидрию. В результате происходит ацидификация проксимальных отделов *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) с дальнейшим развитием желудочной метаплазии ее слизистой оболочки и с колонизацией метаплазированного желудочного эпителия *H. pylori*. В последующем у больного может развиться ЯБДПК. На этом патологический процесс может закончиться.

Общеизвестно, что не только ЯБДПК ассоциирована с *H. pylori*, но и пангастрит и ЯБЖ, а также рак желудка, при которых доминирующую роль в патофизиологии болезни играет не гиперхлоргидрия, а наоборот, гипо- и ахлоргидрия при наличии выраженной атрофии СОЖ.

В настоящее время ключевым вопросом патофизиологии геликобактериоза является способность *H. pylori* вызывать взаимоисключающие заболевания, такие как ЯБДПК и рак желудка. Многие ученые пытались дать объяснение этому факту.

Большинство исследований посвящено изучению особенностей микроорганизма (например, факторам патогенности *H. pylori*), которые, безусловно, оказывают повреждающее действие, но эти исследования не отвечают на поставленный вопрос. По определению Л.И. Аруина, «микро- и макроорганизм создают тонко настроенную систему равновесия, в результате нарушения которого и формируется конкретная болезнь с определенными клиническими признаками и прогнозом» [1].

Основополагающую роль в патогенезе язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*, играет ответная реакция макроорганизма на инфицирование. Как известно, в ответ на любую инфекцию в первую очередь происходит выработка различных провоспалительных цитокинов и факторов роста, запускающих каскад реакций внутри клетки. Как правило, клетки организма не способны к спонтанному синтезу цитокинов, их выброс

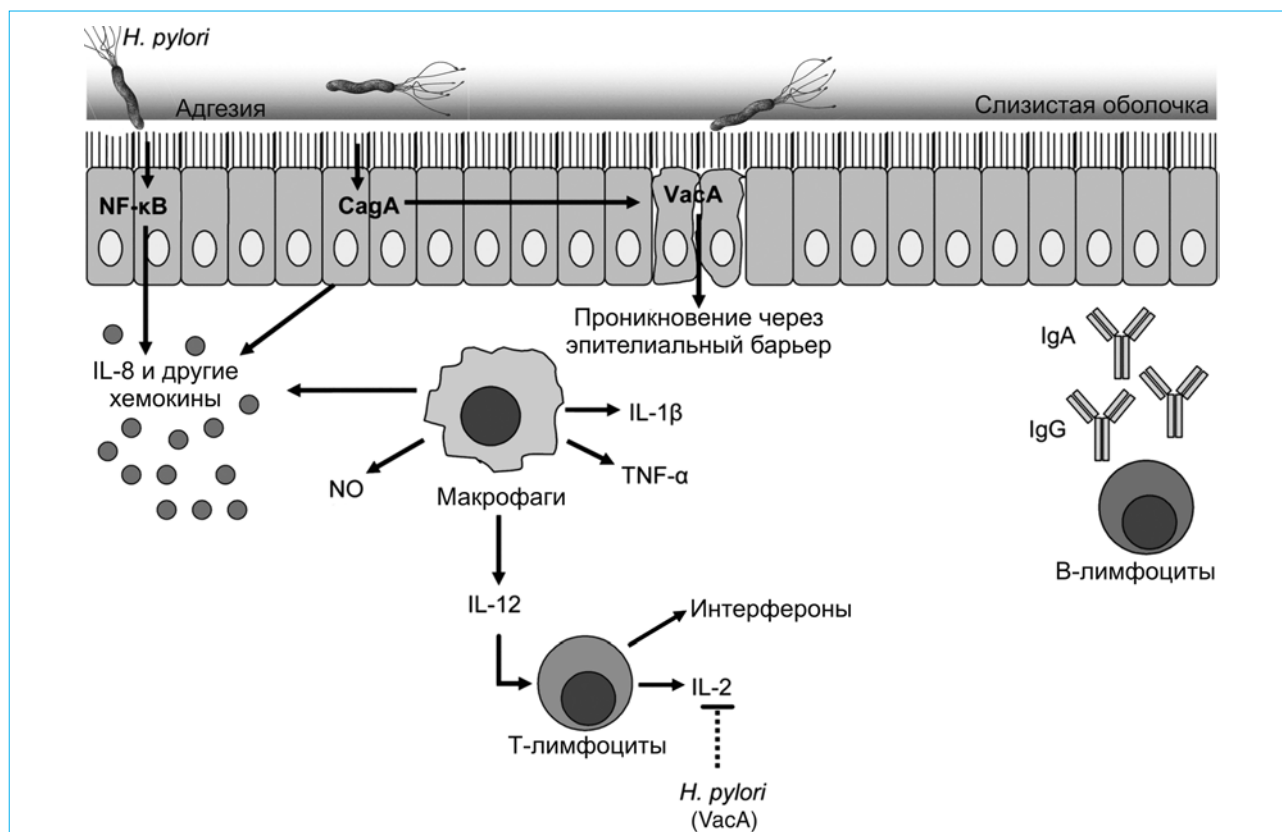


Рис. 1. Последовательность событий внутри клетки (по G.I. Perez-Perez и соавт. с изменениями [35]). NF-κB — ядерный фактор каппа В, Ig — иммуноглобулины

осуществляется в ответ на инфицирование, в частности *H. pylori* (рис. 1).

В самом начале при адгезии *H. pylori* на эпителиоциты происходит синтез интерлейкина-8 (IL-8), представляющего собой мощный цитокин, который активирует нейтрофилы. Между уровнем секреции IL-8 и степенью инфильтрации СОЖ нейтрофилами имеется прямая зависимость. *H. pylori* индуцирует также выработку макрофагами TNF-α, интерлейкина-1β (IL-1β) и IL-6 [34].

К настоящему моменту большое количество исследований посвящается изучению свойств и функций цитокиновой сети. Накоплены данные о содержании отдельных цитокинов в сыворотке крови и СОЖ, изучается влияние экспересии цитокинов на развитие и прогрессирование патологических процессов при заболеваниях ЖКТ [4, 8, 9, 11, 32].

Сегодня известно более 100 цитокинов. Они подразделяются на ряд семейств в зависимости от их клеточного происхождения (лимфокины, монокины), преимущественного пути развития эффекторных механизмов иммунного ответа (провоспалительные и противовоспалительные), от инициации хемотаксиса (хемокины), регуляции роста и дифференцировки клеток (колониестимулирующие и ростовые факторы) [4, 5].

Интерлейкин-1 (IL-1) был открыт в 1972 г., когда было показано, что фитогемагглютинин или липополисахарид в культуре прилипающих клеток способствуют выделению фактора, стимулирующего пролиферацию лимфоцитов. Международный комитет экспертов по лимфокинам (1979) переименовал группу биологически активных молекул, известных уже с 1940 г. как лимфоцитаактивирующий фактор и эндогенный пироген, в интерлейкин-1 (рис. 2).

IL-1 — это цитокин с фиброгенетическими и провоспалительными свойствами. Наиболее важные члены семейства IL-1 — IL-1α, IL-1β и их естественный ингибитор, антагонист рецепторов интерлейкина-1. Биологические эффекты IL-1β реализуются после связывания со специфическим мембранным рецептором интерлейкина-1. IL-1 является одним из самых древних в эволюционном плане факторов, обеспечивающих эффективную защиту организма в ответ на проникновение разнообразных инфекционных агентов.

IL-1β — это протеин с молекулярной массой, равной 17,5 кДа. Основные клетки продуценты: моноциты, эпителий кожи и слизистых оболочек, в меньшей степени — В-лимфоциты, нейтрофилы, различные клетки мезенхимального происхождения (гладкие миоциты, синовиоциты, фибробласты и др.). IL-1β — классический провоспалительный цитокин. Локальные эффекты — активация

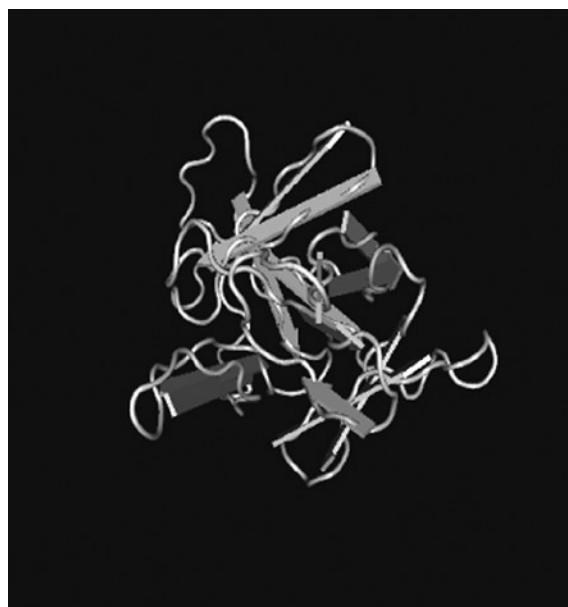


Рис. 2. Пространственная ленточная модель IL-1 β . Стрелки указывают на карбоксил-терминальный конец цепи

Т-лимфоцитов и макрофагов, усиление синтеза острофазных белков, других цитокинов. К числу системных эффектов, реализующихся посредством активации гипоталамического центра терморегуляции, относится лихорадка и другие проявления острого воспаления. Системному накоплению цитокинов препятствует высокая скорость выведения их через почки, как правило, подчиненная закону 2-этапной кинетики. При этом основная масса цитокинов выводится во время первого этапа, обычно реализуемого в течение нескольких минут. К примеру, для IL-1 β период полувыведения быстрой составляющей составляет 1,9 мин, медленной — 41 мин [2].

Влияние IL-1 β на кислотную продукцию

В исследовании К.Е. McColl и соавт. выявлено, что если в теле желудка имеется выраженное воспаление, способность организма отвечать на гипергастринемию сильно уменьшена. То есть при сильно выраженном воспалении в антральном отделе желудка уменьшается способность к кислотной продукции. Первоначально это происходит из-за функционального ингибирования париетальных клеток — или самой *H. pylori*, или, что более вероятно, из-за воздействия провоспалительных цитокинов [33].

Ингибирующая способность IL-1 β на желудочное кислотообразование реализуется как напрямую, через воздействие непосредственно на париетальные клетки, так и опосредованно. I.L. Beales и J. Calam [12] доказали, что в культуре париетальных клеток кролика имеется

множество путей осуществления кислотного ингибирования. Е. Sapereas и соавт. установили, что ингибирующий эффект IL-1 β реализуется через стимуляцию синтеза простагландина E2, который сам тоже является сильным ингибитором соляной кислоты [41, 42]. Та же группа ученых в своей следующей работе показала, что ингибирующий эффект IL-1 β у крыс реализуется через активацию рецепторов в центральной нервной системе, расположенных в передней гипоталамической области в паравентрикулярном (околожелудочковом) ядре [40].

Прямое ингибирующее действие на кислотообразование, как полагают W. Schepp и соавт., может осуществляться через особые рецепторы IL-1 β на париетальных клетках [43]. В дальнейшем в многочисленных работах было показано, что IL-1 β является одним из самых сильных среди известных ингибиторов кислотной продукции [12, 18, 19, 37, 45, 47]. Так, в одном из исследований М.М. Wolfe и D.J. Nompleggi оценили, что антисекреторный эффект IL-1 β в 100 раз мощнее, чем у простагландина E2 и ингибитора протонной помпы омепразола, и в 6000 раз — чем у циметидина [47].

Таким образом, становится ясным, что IL-1 β имеет ряд биологических эффектов, которые характеризуют его в качестве одного из самых важных цитокинов в патофизиологии геликобактериоза. Его провоспалительные свойства способствуют защите против различных микроорганизмов, а антисекреторный и цитопротективный эффекты содействуют лечению при инфицировании [39]. Наиболее демонстративным является исследование М. Takashima и соавт. на модели монгольской песчанки, в ходе которого было установлено, что после инфицирования *H. pylori* возникает гипергастринемия и по прошествии 6 и 12 нед у животных кислотная продукция оказывается сниженной, что сопровождается повышением уровня IL-1 β в СОЖ. После проведения инъекции рекомбинантного антагониста рецептора интерлейкина-1 человека показатели сывороточного гастрина и кислотность желудка возвращаются к норме [44]. При хронических рецидивирующих заболеваниях органов пищеварения на ранних сроках обострения часто наблюдается повышение концентрации IL-1 β [10]. Ряд авторов показали, что *in vitro* при контакте IL-1 β с G-клетками желудка собак и крыс отмечается секреция гастрина [14, 27].

В развитии любого воспалительного процесса, а также в его исходе главную роль играет равновесие продукции, экспрессии и ингибции синтеза белков семейства IL-1. До выявления ассоциаций повышенной выработки IL-1 с определенными аллелями было известно, что у ряда обследуемых обнаруживается более высокий уровень IL-1. Давно доказано, что интенсивность и продолжи-

тельность воспалительного процесса у разных лиц может различаться. У одних пациентов он протекает агрессивно, с высокими значениями лихорадки, у других, напротив, хронически, не сопровождаясь системными изменениями [2].

Понятие о полиморфизме генов и полиморфизм IL-1 β

С развитием молекулярной генетики стало очевидным, что предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям, эффективность и безопасность их лечения в значительной степени определяются специфичным набором полиморфных вариантов генов. Так и фармакогенетика язвенной болезни в последние годы приобретает все большее значение.

Известно, что каждый ген расположен в одной из 23 пар хромосом. Две аллели могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. Полиморфизм представляет варианты аллелей, которые встречаются относительно часто среди популяции и в целом связаны с отклонениями в экспрессии или функции ферментов. **Генетический полиморфизм** — это нуклеотидные вариации в определенном участке геномной последовательности, включая вставки, делеции, **однонуклеотидные делеции (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), составляющие до 90% всех вариаций генома** (рис. 3).

Гены, кодирующие IL-1 β , локализованы на хромосоме 2q13-21. Ген IL-1 β содержит 22 экзона, 20 из них альтернативные (т. е. имеют структурные варианты), и 9 интронов, из которых альтернативных 8. Наиболее изучены биаллельные полиморфизмы IL-1 β в позициях -511, -31 и +3953, которые представляют замены единственного нуклеотида. Анализ транскрипционной активности показал, что в позиции -511 цитозин заменяется на тимин (C→T), а в позиции -31 тимин заменяется на цитозин (T→C).

Доказано, что полиморфные варианты гена IL-1 β являются высокопродуктивными. У лиц, гомо- или гетерозиготных по высокопродуктивному аллелю IL-1 β , продуцируется соответственно в 4 или 2 раза больше этого цитокина, чем у лиц гомозиготных по немутантному аллелю этого гена.

Можно предположить, что резкий ответ на инфицирование *H. pylori* в виде выброса провоспалительных цитокинов выгоден для макроорганизма. Однако, к сожалению, при наличии полиморфного варианта IL-1 β эта попытка обречена на провал, поскольку происходит еще большее ингибирование кислотной продукции и, естественно, расширяется колонизация *H. pylori* с дальнейшим прогрессированием воспалительных изменений в теле желудка. Кислотная продукция уменьшается, со временем происходит потеря желез, т. е. начинается атрофия СОЖ. Очевидно, что этот порочный круг в конечном итоге достигнет своей цели по очень высокой цене для пациента. Ведь хорошо известно, чем выше уровень воспаления, атрофии или кишечной метаплазии, тем меньшее количество *H. pylori* можно обнаружить. Действительно, к тому времени, когда разовьется рак желудка, выявить *H. pylori* чрезвычайно сложно.

Конечно, нельзя объяснить прогрессирование атрофии и канцерогенез некардиального рака желудка только наличием полиморфного варианта IL-1 β на фоне инфицирования *H. pylori*, так как важными факторами остаются пол пациента, возраст, диета, образ жизни, курение, влияние прочих факторов окружающей среды и, безусловно, наследственность. И пока провоспалительные цитокины макроорганизма и *H. pylori* вступают во взаимодействие, другие факторы часто могут привести к развитию рака, даже после успешно проведенной эрадикационной терапии. Т. Furuta и соавт. считают, что наличия одних лишь полиморфизмов недостаточно, чтобы оценить риск возникновения последнего, и они предлагают изу-

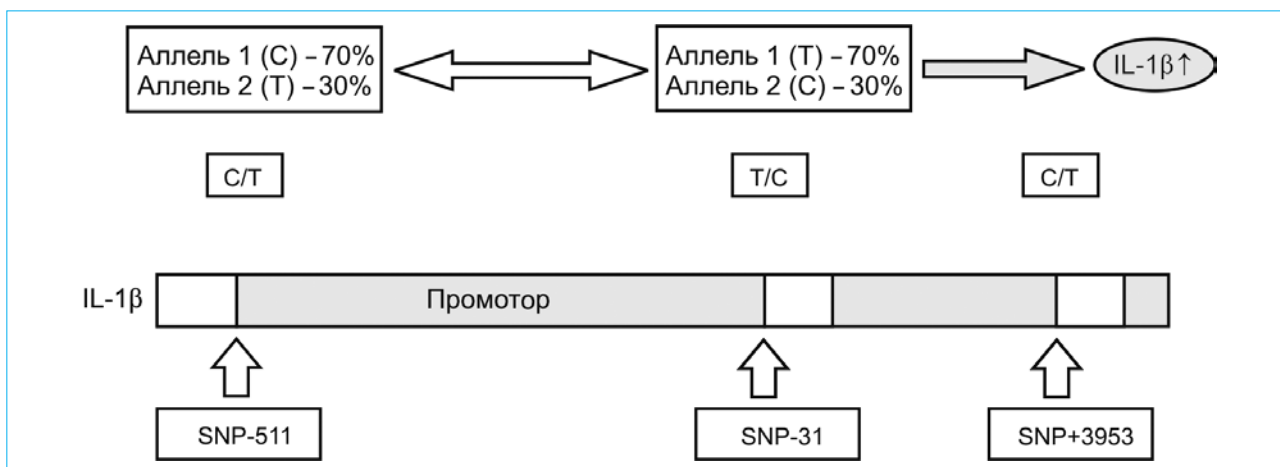


Рис. 3. Схематическое изображение полиморфизма IL-1 β (по R. Rad и соавт. [38])

Связь повышенного риска развития рака желудка и провоспалительного полиморфизма IL-1 β

Этническая выборка	Количество пациентов	Анализируемый генотип	Результаты полиморфизма	Дизайн, авторы
Китай, азиаты	86 случаев рака, 169 здоровых добровольцев	–511 Т/Т	Высокий риск развития рака желудка	Случай—контроль [49]
Китай, азиаты	500 больных с <i>H. pylori</i> , 500 здоровых	–511 Т/Т	Хронический атрофический гастрит	Случай—контроль [28]
Китай, азиаты	663 здоровых добровольцев, из них 411 с <i>H. pylori</i> , 252 без <i>H. pylori</i>	–511 Т/Т	Восприимчивость к инфекции <i>H. pylori</i>	Случай—контроль [16]
США, европеоиды	393 больных раком желудка, 430 контроль	–31 С/Т	Риск развития рака желудка (OR = 3,1)	Случай—контроль [18]
США, европеоиды	188 больных раком желудка, 210 контроль	–511 Т	Высокий риск развития рака желудка (OR = 2,8)	Случай—контроль [20]
Португалия, европеоиды	152 больных раком желудка, 218 контроль	–511 Т/С	Высокий риск развития рака желудка (OR = 9,0)	Случай—контроль [30]
Португалия, европеоиды	221 больной хроническим гастритом, 222 больных с карциномой	–511 Т/Т	Высокий риск развития рака желудка (OR = 3,3)	Проспективное [22]
Германия, европеоиды	207 больных с <i>H. pylori</i> , 535 больных без <i>H. pylori</i>	–511 Т/Т	Ассоциация с выраженностью атрофического гастрита	Проспективное [38]
Испания, мексиканцы	33 случая рака, 25 контроль	–31 С/С	Высокий риск развития рака желудка (OR = 7,63)	Случай—контроль [25]
Китай, азиаты	142 случая рака, 164 контроль	–511 Т/Т	Нет различий между группами в риске развития рака	Случай—контроль [13]
Корея, азиаты	190 больных раком желудка, 117 больных ЯБДПК, 172 контроль	–31 С/С	Недостаточная ассоциация с риском развития ЯБДПК и рака	Случай—контроль [29]
Вьетнам, Таиланд, азиаты	646 пациентов с различными гастроэнтерологическими жалобами	–511 Т/Т	Нет ассоциации с риском развития атрофического гастрита	Проспективное [31]
Финляндия, европеоиды	112 больных с аденокарциномой, 208 контроль	–511 Т/Т –511 С/С	Ассоциация с раком не доказана	Случай—контроль [21]

чать экологические факторы в различных этнических группах и географических областях [24].

В последнее время проводились многочисленные исследования для поиска генетических факторов, связанных с разными фенотипами геликобактериоза. Анализ материалов отечественной и зарубежной литературы показал, что большинством авторов обращалось внимание на полиморфизм генов преимущественно в контексте онкологической предрасположенности (влияние наличия полиморфизма гена IL-1 β -31 или –511 на развитие атрофии СОЖ с последующим развитием рака желудка).

Так, Е.М. El-Omar и соавт. изучали корреляцию гипохлоргидрии и желудочной атрофии с полиморфизмом IL-1 β у шотландцев, родственников больных раком желудка. Было выявлено, что при наличии полиморфных вариантов IL-1 β -511/–31 значительно увеличивается риск этих изменений [18]. Для подтверждения полученных данных проводилось исследование «случай—контроль» у жителей Польши, включавшее

366 больных раком желудка и 429 здоровых добровольцев. Изучались аналогичные гены-кандидаты. Также была установлена высокая ассоциация между раком желудка и наличием полиморфизма IL-1 β -511/–31 [19]. Эти же авторы в 2001 г. подтвердили свои начальные наблюдения относительно жителей США-европеоидов в исследовании «случай—контроль» [17].

Ж.С. Machado и соавт. (Португалия) доказали, что полиморфные аллели IL-1 β влияют на канцерогенез некардиального рака желудка [30].

В ходе исследования, проведенного в Польше и Шотландии у *H. pylori* инфицированных пациентов с IL-1 β -31С/С или с IL-1 β -511Т/Т, было отмечено 2–3-кратное увеличение риска развития атрофии СОЖ и рака желудка [19, 20].

При изучении популяции в Португалии и Японии ученые также показали выраженную ассоциацию между полиморфизмами IL-1 β и высоким риском развития рака желудка [22].

Это же было продемонстрировано в исследовании, выполненном в Китае и на Тайване [15, 49].

Напротив, встречаются работы, в которых сообщается о недостаточной взаимосвязи между полиморфизмом IL-1 β и раком желудка. S.G. Lee и соавт. (Корея) не выявили такой ассоциации [29]. N. Matsukura и соавт. обнаружили этнические отличия при оценке ассоциации между полиморфизмом IL-1 β и атрофией желудка [31]. В том же сообщении не указано на какую-либо взаимосвязь между полиморфизмом IL-1 β и риском желудочной атрофии у тайских и у вьетнамских пациентов.

Связь повышенного риска развития рака желудка и провоспалительного полиморфизма IL-1 β была подтверждена во многих исследованиях по всему миру. Такое независимое подтверждение из разных регионов увеличивает значимость роли полиморфизма IL-1 β при геликобактериозе [48] (см. таблицу). И только в течение последних десяти лет стали проводиться исследования, посвященные влиянию полиморфизма генов на развитие и течение язвенной болезни.

Сведения о роли различных видов полиморфизма IL-1 β в отношении высокого риска развития язвенной болезни желудка и ДПК крайне разноречивы. Существует мнение, что повышение IL-1 β в СОЖ может иметь отношение к рецидивированию ЯБ. Одним из механизмов язвообразования рассматривается окклюзия микроциркуляторного русла и ишемия за счет активации простагландинов и тромбоксана с последующей гипоксией и повреждением клеток.

E. Garza-Gonzalez и соавт. полагают, что полиморфизм генов IL-1 β в дополнение к бактериальному фактору и влиянию внешней среды играет ключевую роль в развитии язвенной болезни. Так, в исследовании «случай—контроль», проведенном на европейцах из Испании, включавшем 131 больного с ЯБДПК и 105 здоровых, была

выявлена ассоциация между наличием полиморфных вариантов генов IL-1 β -511/-31 (OR = 3,22; 95% CI 1,09–9,47) и риском развития ЯБДПК [25].

T. Furuta и соавт. продемонстрировали, что полиморфизм гена IL-1 β -511 влияет на результаты антигеликобактерной терапии: при наличии Т-аллеля процент эрадикации выше [23, 24].

Мы изучали эффективность эрадикации при наличии полиморфных вариантов IL-1 β . В исследование были включены 30 пациентов с верифицированным диагнозом «хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит», проживающих в Москве и Московской области. Выявлено, что при проведении стандартной противогеликобактерной терапии первой линии при наличии Т-аллеля эффективность эрадикации составила 100% [6].

Заключение

Согласно данным литературы IL-1 β является сильным естественным ингибитором кислотной продукции. Высокий уровень IL-1 β после инфицирования может увеличивать воспаление и приводить к прогрессированию атрофии с дальнейшим развитием некардиального рака желудка. Полиморфизм IL-1 β играет роль в фенотипическом выражении геликобактериоза. Остается спорной ассоциация между полиморфизмом IL-1 β и риском возникновения рака. В отсутствие семейной наследственности полиморфизм IL-1 β может помочь в выделении соответствующих групп риска. Наличие провоспалительного Т-аллеля оказывает положительное влияние на эффективность эрадикационной терапии, что может быть использовано для выделения групп риска и целенаправленного лечения.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — 483 с.
2. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека // Цитокины и воспаление. — 2005. — № 5. — С. 10–12.
3. Гусейнзаде М.Г. Клинико-экономическое и фармако-эпидемиологическое обоснование оптимизации диагностики и фармакотерапии больных язвенной болезнью: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2007. — 38 с.
4. Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии: в 3 т. / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. — Т. 3. Болезни печени и билиарной системы. — М., 2002. — 363 с.
5. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н. Биологические эффекты интерлейкина-1 // Врач. практик. — 2001. — № 2. — С. 94–98.
6. Оганесян Т.С., Маев И.В., Момыналиев К.Т. и др. Влияние полиморфизма IL-1 β -511 на эффективность эрадикации *H. pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 5 (прил. 30). — С. 615.
7. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни: Пособие для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина и др. — М., 2005. — 30 с.
8. Стасенко А.А., Скумс А.В., Дронов А.И. Содержание интерлейкина-6 в сыворотке крови и протоковой желчи у больных с обтурационной желтухой различного генеза // Клин. хир. — 2002. — № 3. — С. 21–23.
9. Царегородцева Т.М., Зотина М.М., Серова Т.И. Интерлейкины при хронических заболеваниях органов пищеварения // Тер. арх. — 2003. — № 2. — С. 7–9.
10. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. — М.: Анархасис, 2003. — 96 с.
11. Bahr M.J. et al. Cytokine gene polymorphisms and the susceptibility to liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // Liver Int. — 2003. — Vol. 23, N 6. — P. 420–425.
12. Beales I.L., Calam J. Interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways // Gut. — 1998. — Vol. 42. — P. 227–234.
13. Bell G.D. Clinical practice-breath // Br. Med. Bull. — 1998. — Vol. 54. — P. 187–193.

УДК 616.345-008.6-06:616-34-009.24

Возможности применения тримебутина в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника

В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина

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

Options of trimebutine application in treatment of irritable bowel syndrome

V.T. Ivashkin, O.M. Drapkina

Цель обзора. Описать основные механизмы возникновения боли в животе и способы ее купирования.

Последние данные литературы. Хроническая абдоминальная боль (ХАБ) – одна из наиболее частых причин обращения к врачу общей практики. Третьей по частоте причиной ее возникновения является синдром раздраженного кишечника (СРК), который принято относить к функциональным расстройствам (ФР) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Среди патогенетических механизмов ФР, в том числе СРК, выделяют стресс, хронические психические перегрузки, способствующие дисбалансу нейромедиаторов (энкефалинов, серотонина, холецистокинина и др.). Повышение порога чувствительности висцеральных рецепторов кишечной стенки определяет восприятие боли и двигательную функцию кишки. Тримебутин взаимодействует с m-, δ- и k-рецепторами энкефалинов, способствует нормализации моторики кишечника, купированию ощущения вздутия живота и переполнения желудка, повышает болевой порог в толстой кишке, оказывая благотворное влияние как при гипокINETических, так и при гиперкинетических формах нарушений моторной деятельности.

Заключение. Лечение пациента с болью в животе должно быть комплексным и строго индивидуальным. Тримебутин является перспективным препаратом патогенетической терапии СРК и других функциональных расстройств ЖКТ, связанных с гипералгезией.

Ключевые слова: боль в животе, энкефалины, синдром раздраженного кишечника, тримебутин.

The aim of review. To describe basic mechanisms of development of abdominal pain and methods of its relief.

Recent literature data. Chronic abdominal pain (CAP) is one of the most frequent causes of visits to general practitioner. Within the most frequent causes, irritable bowel syndrome (IBS), which is related to functional disorders (FD) of gastro-intestinal tract (GIT), occupies the third place. Stress, chronic psychological overload promoting misbalance of neurotransmitters (enkephalines, serotonin, cholecystokinin, etc.) are defined as pathogenic mechanisms of FD, including IBS. Intestinal wall receptors sensitivity threshold determines perception of pain and motor function of intestine. Trimebutine interreacts with m-, δ- and k-enkephaline receptors, promotes normalization of intestinal motility, relief of flatulence and stomach distention, increases pain threshold in large intestine. It also has beneficial effect both at hypokinetic, and at hyperkinetic forms of motor disorders.

Conclusion. Treatment of the patient with abdominal pain should be complex and strictly individual. Trimebutine is a promising agent of pathogenic therapy of IBS and other functional GIT disorders related to hyperalgesia.

Key words: abdominal pain, enkephalines, irritable bowel syndrome, trimebutine.

Боль в животе — одна из самых распространенных жалоб при обращении к врачу общей практики. Часто она является признаком острого, угрожающего жизни заболевания, требующего быстрой диагностики и экстренного вмешательства.

По продолжительности выделяют острую, подострую, хроническую и рецидивирующую абдоминальную боль. В зависимости от ведущего этиологического фактора ее подразделяют на несколько видов: спастическая, дистензионная, перитонеальная, сосудистая.

Спастические боли — острые, приступообразные, интенсивные, четко локализованные — купируются после приема спазмолитиков. В большинстве случаев они обусловлены спазмом кишечной стенки или чрезмерной перистальтикой. Данный тип боли встречается при *синдроме раздраженного кишечника* (СРК), инфекционной диарее, стрессе, обострении хронических воспалительных заболеваний [2].

Дистензионная боль вызвана растяжением стенок полых органов и натяжением их связочного аппарата. Данный тип боли имеет преимущественно тупой, тянущий, малоинтенсивный, разлитой характер без четкой локализации.

Перитонеальные боли возникают в результате перехода воспаления на париетальную брюшину. Они отличаются высокой интенсивностью, носят постоянный, непрерывно усиливающийся характер.

Для боли *сосудистой* этиологии типичны внезапное, острое начало и высокая интенсивность. Причиной данного болевого синдрома является ишемия органов и тканей в результате нарушения кровообращения (окклюзия, тромбоз, эмболия) [2, 3].

Острая боль в животе. Острая абдоминальная боль — тревожный симптом, требующий от врача четкого и быстрого диагноза. Наиболее частые ее причины: острый аппендицит (31% случаев), кишечная, почечная или желчная колика (29%) и мезаденит (16%).

При жалобах на острую боль в первую очередь следует исключить патологию, при которой необходимо экстренное медицинское вмешательство: разрыв аневризмы брюшной аорты, острое нарушение мезентериального кровообращения, острый инфаркт миокарда, прободная язва желудка или двенадцатиперстной кишки, кишечная непроходимость и внематочная беременность.

Симптомами, заставляющими заподозрить острое заболевание органов брюшной полости, являются: головокружение, гипотензия, тахикардия, усиление боли в животе, нарастающее вздутие живота, повторная рвота без видимой причины, обмороки во время дефекации. Данный симптомокомплекс указывает на большую вероятность внутрибрюшного кровотечения [2].

Хроническая боль. К наиболее распространенным причинам хронической боли в животе относятся повреждения мышц живота и поясницы (16%), СРК (12%), гинекологические заболевания (8%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (8%). Важно отметить, что в 50% случаев причина хронической боли остается невыясненной.

По происхождению абдоминальную боль принято подразделять на висцеральную и париетальную [3].

Висцеральная боль. Висцеральные механорецепторы расположены в мышечном слое полых органов и в капсуле паренхиматозных органов. Таким образом, при висцеральной боли болевое ощущение формируется только при повреждении мышечного слоя или при растяжении капсулы. Висцеральную боль можно характеризовать как диффузную, не имеющую конкретной локализации. Зонами ее восприятия являются: эпигастральная область, периумбиликальная и гипогастральная области. Висцеральная боль обычно ощущается около средней линии, так как внутренние органы имеют двустороннюю чувствительную иннервацию от спинного мозга. В связи с тем что в большинстве случаев внутренние органы иннервируются из нескольких сегментов, боль не отличается четкой локализацией. Висцеральные боли часто сочетаются с такими вегетативными эффектами, как рвота, тахи- и брадикардия, гипотензия.

Боль в эпигастральной области обычно наблюдается при заболеваниях верхних отделов ЖКТ (желудок, двенадцатиперстная кишка, поджелудочная железа, печень, органы билиарной системы) и органов кровообращения (сердце, аорта). Боль в периумбиликальной области более характерна для заболеваний тонкой и слепой кишки, в гипогастральной области — для заболеваний нижних отделов ЖКТ и органов малого таза.

Париетальная боль является следствием раздражения париетальной брюшины, мышц брюшной стенки, кожи живота. Она носит острый, колющий характер, локализуется строго в одном из 4 квадрантов живота и сопровождается напряжением мышц брюшной стенки («симптом мышечной защиты»). В случае ее локализации в правом верхнем квадранте живота дифференциальный диагноз проводят прежде всего между гепатитом, холециститом и панкреатитом. Локализация в левом верхнем квадранте свидетельствует о возможном панкреатите и перисплените. Боль в правом нижнем квадранте наиболее характерна для типичного проявления аппендицита, для дивертикулита Меккеля и мезентериального лимфаденита. Дивертикулит часто сопровождается болевым синдромом в левом нижнем квадранте живота.

Для точной характеристики боли необходимо определить ее локализацию, иррадиацию и место максимальной интенсивности. Следует помнить о том, что переход локализованной боли в разлитую нередко свидетельствует о разрыве органа и развитии вторичного перитонита [3, 6].

Алгоритм лабораторно-инструментального исследования при абдоминальной боли включает: клинический анализ крови (содержание эритроцитов, лейкоцитов), биохимический анализ крови (электролиты, креатинин, кальций, амилаза, печеночные пробы), определение содержания газов в крови, общий анализ мочи, тест на беременность, а также ЭКГ, рентгенографию грудной и брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Хроническая абдоминальная боль (ХАБ) в гастроэнтерологии является одной из основных диагностических и лечебных проблем. В большинстве случаев ХАБ служит основным симптомом заболевания ЖКТ. Причины и механизмы ее возникновения чрезвычайно многообразны (рис. 1). Вместе с тем основные характеристики боли разной этиологии неспецифичны, что может приводить к ошибкам в диагностике и как следствие — к неправильному лечению.

Природа абдоминальной боли может быть органической или функциональной. Наибольшую сложность представляет трактовка ХАБ, вызванной не органическими, а *функциональными расстройствами* (ФР) ЖКТ.

Функциональными расстройствами называют симптомокомплексы со стороны различных органов пищеварительной системы, возникновение которых нельзя объяснить органическими причинами [8]. Этой патологией страдает предположительно 20–30% населения земного шара. Наиболее частой причиной ФР является СРК: его распространенность среди взрослого контингента составляет 10–20%, при этом за медицинской помощью обращается не более 30% больных. Прирост заболеваемости СРК в среднем равен 1% в год, пик ее приходится на молодой трудоспособный возраст (30–40 лет).

К основным причинам СРК относятся: стрессовые ситуации, личностные особенности, генетическая предрасположенность и перенесенная кишечная инфекция.

Стрессовые ситуации могут провоцировать начало заболевания в случаях воздействия как внезапных, так и длительных психотравмирующих факторов.

Возникновению СРК могут способствовать также некоторые *личностные особенности*, в частности неспособность отличать физическую боль и эмоциональные переживания, трудности в словесной формулировке своих ощущений, высокий уровень тревоги, тенденция к переносу эмоционального стресса в соматические симптомы

(соматизация). По данным литературы, 40–60% больных, поступающих в гастроэнтерологические стационары по поводу ФР ЖКТ, страдают депрессивными или тревожными расстройствами.

Исследования, посвященные изучению *генетической предрасположенности* к функциональным расстройствам, в основном подтверждают роль генетических факторов в развитии заболевания, несколько не умаляя при этом роль факторов окружающей среды.

Перенесенная кишечная инфекция. В 6–17% случаев СРК развивается вследствие инфекционных заболеваний кишечника: по сведениям литературы, 7–33% больных, перенесших острую кишечную инфекцию, страдают в дальнейшем СРК. В 65% случаев постинфекционная форма СРК развивается после перенесенной шигеллезной инфекции, в 8,7% — после инфекции, вызванной *Campylobacter jejuni*.

В настоящее время СРК считается биопсихосоциальным заболеванием. В его развитии принимает участие ряд факторов: психологические (личностные особенности), социальные (перенесенный стресс) и биологические (изменение содержания нейромедиаторов в синапсах проводящих путей следования болевого импульса, изменение баланса цитокинов), совокупное влияние которых приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности, нарушению моторики кишки и замедлению транзита газов и содержимого по кишке, что проявляется такими симптомами заболевания, как боль в животе, метеоризм и нарушения стула.

У больных с СРК выявлено изменение содержания нейромедиаторов в синапсах проводящих путей следования болевого импульса. К наиболее уязвимым локусам на пути следования сигнала от кишечника к головному мозгу и обратно относятся задний рог спинного мозга. Импульсы от кишки приходят к спинномозговому ганглию, откуда



Рис. 1. Механизмы регуляции боли в животе

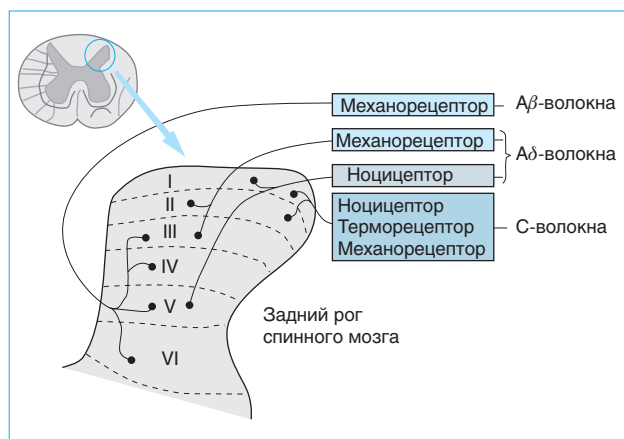


Рис. 2. Локализация окончаний чувствительных волокон в столбах заднего рога спинного мозга

центральные аксоны направляются через задние корешки в задний рог спинного мозга (рис. 2). Основными нейротрансмиттерами в проводящих путях, по которым идет болевой импульс, служат такие аминокислоты, как глутамат, аспартат, нуклеотид аденозинтрифосфат и предположительно оксид азота. Нарушение синтеза, распада нейротрансмиттеров, а также конфигурации рецепторов может приводить к искажению бокового импульса, следующего от кишечника к головному мозгу. Наряду с этим в передаче импульсов на уровне заднего рога большое значение имеет частота поступающих с периферии импульсов. При частоте сигналов более 3 в секунду постсинаптический разряд становится более продолжительным, а болевые ощущения — более интенсивными.

Важное место в передаче ноцицептивной информации занимают пути, расположенные в боковых столбах спинного мозга. Эта афферентная система, в свою очередь, условно разделяется на два основных тракта: спиноталамический и спиноретикулоталамический. Спиноталамический путь обеспечивает передачу сенсорной информации через таламус в зоны сенсорной коры (прецентральная извилина) и реализует сенсорно-дискриминативные аспекты боли, т. е. информацию о ее локализации, идентификации и интенсивности. Более древний спиноретикулоталамический тракт заканчивается в ретикулярной формации ствола, околоводопроводном веществе, ядрах шва, гипоталамусе, лимбической системе, лобных долях, таламусе и играет основополагающую роль в формировании аффективных, мотивационных и поведенческих характеристик боли.

Интересные и неоднозначные данные получены при проведении позитронно-эмиссионной томографии головного мозга больных с СРК и людей, не страдающих какими-либо заболеваниями кишечника (контрольная группа). При проведении позитронно-эмиссионной томографии островковой области (участка коры, где формируются аффективные, мотивационные и поведен-

ческие характеристики боли) не было выявлено различий в интенсивности кровотока при раздувании ректосигмоидного отдела кишки у лиц контрольной группы и больных, страдающих СРК. У пациентов с СРК отмечены усиление кровотока в дорзальной области передней поясной извилины (ассоциированной с эмоциональным компонентом боли) и снижение кровотока в вентральной ее части (ответственной за модуляцию локализации и интенсивности боли). Кроме того, при СРК наблюдается снижение выработки эндогенных опиатов, что приводит к угнетению функции эндогенной опиатной антиноцицептивной системы.

В последние годы накапливается все больше данных о некоторых особенностях формирования симптомов у больных с постинфекционным вариантом СРК: у них выявляется повышенное количество энтерохромаффинных клеток в стенке кишки на протяжении длительного времени, в некоторых случаях в течение года после перенесенной инфекции. Возможно, увеличение количества энтерохромаффинных клеток вызвано наличием нерезко выраженной воспалительной реакции в кишечнике, которое, в свою очередь, связано с генетически обусловленным нарушением баланса цитокинов (в сторону увеличения выработки провоспалительных и снижения выработки противовоспалительных цитокинов) у данной группы больных.

У пациентов, страдающих СРК, нарушается также транспорт газа по кишечнику. Установлено, что у здоровых лиц отмечается быстрая эвакуация газов, поступивших в кишку, при этом скорость выведения возрастает с увеличением скорости поступления; при СРК газ в кишечнике задерживается, приводя к растяжению кишки, что в сочетании с висцеральной гиперчувствительностью приводит к возникновению такого симптома, как метеоризм. В патологических взаимодействиях немаловажную роль играет нарушение баланса нейротрансмиттеров и регуляторных пептидов (холецистокинин, мотилин, серотонин, нейротензин, эндогенные опиаты — энкефалины и эндорфины, вазоактивный интестинальный пептид), контролирующих основные функции кишечника.

Новым перспективным направлением в коррекции моторных расстройств толстой кишки, особенно при СРК с явлениями запора, является использование синтетических энкефалинергических агонистов опиоидных рецепторов. **Тримебутин** (Тримедат®) является универсальным регулятором моторики ЖКТ. Механизм его действия заключается в стимуляции энкефалиновых рецепторов (m -, δ - и k -) на протяжении всего ЖКТ. При этом препарат не оказывает влияния на другие рецепторы. Он нормализует моторику кишечника, снижает висцеральную гиперчувствительность, способствует купированию ощущения

вздутия и дискомфорта, благоприятно действует как при гипокинетических, так и при гиперкинетических формах нарушений моторной деятельности ЖКТ.

Тримебутин назначают в дозе 0,1–0,2 г 3 раза в сутки, перед едой (курс 3–4 нед). У больных с СРК с преобладанием кишечной гипотонии максимальная эффективность наблюдается при приеме 300 мг/сут, через 7 дней дозу увеличивают до 600 мг/сут.

Показаниями к применению служат различные нарушения моторной функции желудка — рефлюкс-эзофагит, парез желудка и кишечника (в том числе в послеоперационный период), СРК, а также боль, связанная с функциональными расстройствами ЖКТ и желчевыводящих путей.

Препарат используется для лечения послеоперационного паралитического илеуса и при подготовке к проведению рентгенологического и эндоскопического исследований.

Заключение

Пациенты, страдающие хронической абдоминальной болью, связанной с функциональными расстройствами деятельности ЖКТ, нуждаются в особом внимании. Терапия подобных состояний должна быть комплексной и строго индивидуальной. Тримебутин — перспективный препарат патогенетической терапии СРК и других функциональных расстройств, связанных с гипералгезией.

Список литературы

1. Баранская Е.К. Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения. Место спазмолитической терапии в лечении абдоминальной боли // Фарматека (Гастроэнтерология). — 2005. — № 14. — С. 109.
2. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Нервные механизмы болевой чувствительности // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 16–20.
3. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., Дранкина О.М. Абдоминальный болевой синдром // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 8–13.
4. Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. — М., 2001. — С. 54–82.
5. Комаров Ф.И., Шептулин А.А. Боли в животе // Клин. мед. — 2000. — Т. 78, № 1. — С. 46–50.
6. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Дранкина О.М., Ивашкин В.Т. Эзофагеальные и коронарогенные боли в грудной клетке: проблемы дифференциальной диагностики // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 5. — С. 68–73.
7. Daniel E.E., Collins S.M. The preclinical pharmacology of trimebutine and its actions on gastrointestinal motility in man // Can. J. Gastroenterol. — 1991. — N 5. — P. 185–93.
8. Drossman D.A. Chronic functional abdominal pain // Sleisenger & Fordtrans's gastrointestinal and liver disease. — Philadelphia—London—Toronto—Montreal—Sydney—Tokyo, 2003. — Vol. 1. — P. 90–97.

УДК 615.33.035:616.33/.34

Современные возможности применения рифаксими́на в гастроэнтерологии

А.А. Шептулин, Э.А. Торрес

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

Rifaximin in gastroenterology: state-of-the-art

A.A. Sheptulin, E.A. Torres

Цель обзора. Показать особенности фармакокинетики и фармакодинамики, а также возможности клинического применения невоссасывающегося антибиотика рифаксими́на.

Последние данные литературы Невсасывающийся антибиотик рифаксими́н обладает целым рядом преимуществ в отношении фармакокинетики и фармакодинамики по сравнению с системно действующими антибиотиками. В настоящее время очерчен круг гастроэнтерологических заболеваний, при которых эффективность рифаксими́на может считаться доказанной. К ним относятся: инфекционная диарея (включая диарею путешественников), синдром избыточного роста бактерий, дивертикулярная болезнь кишечника, хронические воспалительные заболевания кишечника, печеночная энцефалопатия. Этот круг может быть расширен после проведения дополнительных клинических исследований возможности применения рифаксими́на и при других заболеваниях (например, диарее, обусловленной *Cl. difficile*, функциональных расстройствах кишечника, для эрадикации инфекции *H. pylori* и др.).

Заключение. Альфа-Нормикс (рифаксими́н) является высокоэффективным и безопасным невоссасывающимся антибиотиком, который может найти широкое применение при лечении различных гастроэнтерологических заболеваний.

Ключевые слова: рифаксими́н, фармакокинетика, фармакодинамика, применение в гастроэнтерологии.

The aim of review. To demonstrate features of pharmacokinetics and pharmacodynamics, as well as options of clinical application of nonabsorbable antibiotic rifaximin.

Recent literature data. Nonabsorbable antibiotic rifaximin has a lot of advantages from the point of view of pharmacokinetics and pharmacodynamics in comparison to systemically acting drugs. Now the range of gastroenterological diseases with proven efficacy of rifaximin can be outlined. They include: contagious diarrhea (including travelers' diarrhea), bacterial overgrowth syndrome, diverticular disease of intestine, chronic inflammatory bowel diseases, hepatic encephalopathy. This range can grow wider after additional studies of potential of rifaximin application at other diseases (for example, *Cl. difficile*-related diarrhea, functional disorders of intestine, eradication of *H.pylori* infection, etc.).

Conclusion. Alpha-normix (rifaximin) is highly effective and safe nonabsorbable antibiotic which broad spectrum of application, that can be applied for treatment of various gastroenterological diseases.

Key words: rifaximin, pharmacokinetics, pharmacodynamics, application in gastroenterology.

В последние годы в лечении различных гастроэнтерологических заболеваний стали широко применяться невсасывающиеся (кишечные) антибиотики. К их преимуществам по сравнению со всасывающимися (системными) антибиотиками относятся: возможность непосредственного воздействия на очаг инфекции, низкая частота системных побочных эффектов, отсутствие лекарственного взаимодействия, а также низкий риск развития резистентных штаммов [38].

Альфа Нормикс (рифаксимин) представляет собой синтетическое производное рифамицина (4-деокси-4'-метилперидол[1',2',-1,2]имидазо[5,4-с]рифамидин). Он был синтезирован с целью создания на основе этого системно действующего препарата невсасывающегося антибиотика при сохранении высокой антибактериальной активности.

Фармакокинетика

Рифаксимин практически не абсорбируется после перорального приема (его абсорбционная способность составляет менее 0,4%) благодаря наличию пиридоимидазогруппы, электрический заряд и ароматическое кольцо которой препятствуют проникновению препарата через слизистую оболочку кишечника.

После перорального приема 400 мг рифаксимины здоровыми добровольцами его концентрация в крови оказалась ниже пороговой, т. е. той, которую можно было бы определить с помощью современных аналитических методов (менее 2,5 нг/мл). Общее количество препарата, выделяющегося с мочой, составляет 0,007–0,009% от принятой дозы. Рифаксимин практически полностью выделяется с калом в неизменном виде. Важно, что его концентрация в крови не повышается при использовании больными с воспалительными заболеваниями кишечника. Как невсасывающийся препарат рифаксимин не оказывает влияния на ферменты системы цитохрома Р450, поэтому при его применении не возникает проблемы лекарственного взаимодействия [6, 32, 33].

Фармакодинамика

Рифаксимин оказывает бактерицидное действие, ингибируя синтез РНК бактерий в результате связывания β -единицы ДНК-зависимой РНК-полимеразы бактерий. При этом спектр антибактериальной активности препарата отличается значительной широтой [9, 33]:

- Грамположительные аэробные бактерии *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.* (включая *Enterococcus faecalis*), *Staphylococcus spp.*
- Грамотрицательные аэробные бактерии энтеропатогенные штаммы *Escherichia coli*,

Shigella spp., *Salmonella spp.*, *Yersinia spp.*, *Proteus spp.*, *Helicobacter pylori spp.*

- Грамположительные анаэробные бактерии *Clostridium spp.* (включая *Clostridium difficile* и *Clostridium perfringens*), *Peptostreptococcus spp.*

- Грамотрицательные анаэробные бактерии *Bacteroides spp.* (включая *Bacteroides fragilis*), *Fusobacterium nucleatum*.

Минимальная ингибирующая концентрация рифаксимины (MIC_{90}) в отношении энтеропатогенных штаммов *E. coli*, сальмонелл и шигелл составляет 1,25 мкг/мл, тогда как концентрация препарата в кале после 3 дней приема в дозе 800 мг/сут достигает 8000 мкг/мл. Рифаксимин оказывает минимальное отрицательное действие на нормальную микрофлору кишечника. Резистентность патогенных бактерий к препарату развивается медленно, причем она существенно уменьшается через 1–2 нед после прекращения лечения [19].

Рифаксимин не влияет на секрецию соляной кислоты и двигательную функцию желудка и кишечника, а также на параметры сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Анализ результатов его применения у 8,5 млн человек показал, что рифаксимин обладает высоким профилем безопасности. Побочные эффекты (в основном диспептические расстройства и кожные реакции) встречаются редко. Сравнительная характеристика фармакокинетических и фармакодинамических особенностей рифаксимины и системно действующих аминогликозидов представлена в таблице.

Возможности применения

Показания к применению рифаксимины можно разделить на *установленные*, при которых положительный эффект препарата уже считается доказанным, и *потенциальные*, при которых рифаксимин может быть эффективным, но для окончательного принятия решения необходимы дополнительные исследования [34].

- Установленные:
 - инфекционная диарея;
 - синдром избыточного роста бактерий;
 - дивертикулярная болезнь кишечника;
 - хронические воспалительные заболевания кишечника;
 - печеночная энцефалопатия.
- Потенциальные:
 - диарея, обусловленная *Cl. difficile*;
 - функциональные расстройства кишечника;
 - подготовка к операциям на кишечнике;
 - профилактика поражений кишечника, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов;
 - эрадикация инфекции *H. pylori*.

Сравнительная характеристика фармакокинетических
и фармакодинамических особенностей аминогликозидов и рифаксими́на

Показатель	Аминогликозиды	Рифаксимин
Системная абсорбция	3–5%	Менее 1%
Побочные эффекты	Ото- и нефротоксичность	Отсутствуют
Активность в отношении грамположительных бактерий	++	+++
Активность в отношении грамотрицательных бактерий	—	+++
Резистентность бактерий	Высокая	Низкая

Инфекционная диарея. Как известно, при острой инфекционной диарее в обычных условиях (т. е. у резидентов — лиц, постоянно проживающих в данной местности) применение антибиотиков при отсутствии лихорадки и симптомов интоксикации не показано и заболевание заканчивается самоизлечением (у 50% пациентов в течение 3 дней) [40]. Однако у больных с ослабленной иммунной системой и в тех случаях, когда острая диарея протекает с лихорадкой и появлением крови в испражнениях, а также при диарее путешественников использование антибиотиков может считаться оправданным. Оно способствует уменьшению выраженности клинических симптомов и продолжительности заболевания, снижению частоты осложнений, прекращению выделения возбудителя и предупреждению распространения инфекции [33].

У антибактериальных препаратов, традиционно назначаемых при лечении острой инфекционной диареи, в последние годы были обнаружены определенные недостатки. Так, при применении сульфаметоксазола/триметоприма, доксициклина, фторхинолонов и макролидов отмечена высокая частота появления устойчивых штаммов, выявлена возможность возникновения нежелательных побочных эффектов [4, 38]. Все это обусловило необходимость поиска новых антибиотиков, использование которых позволило бы улучшить результаты лечения острой инфекционной диареи. Одним из таких антибиотиков оказался Альфа Нормикс (рифаксимин).

Было показано, что у детей (в возрасте от 2 до 6 лет) с урогенитальными заболеваниями, у которых развились острые кишечные инфекции, при назначении рифаксими́на (по 100 мг в виде суспензии каждые 6 ч) выздоровление и клиническое улучшение (исчезновение лихорадки и диареи) через 5 дней приема было достигнуто в 93,3% случаев, в то время как у получавших только регидратационную терапию — в 68,7% [5].

Продемонстрирована высокая эффективность применения рифаксими́на в лечении диареи путешественников. Так, при назначении препарата в дозах 200, 400 и 600 мг 3 раза в сутки диарея исчезла через 48 ч соответственно у 83, 78 и 89% больных, тогда как у получавших сульфаметоксазол/триметоприм — лишь в 76% случаев [10].

У 399 человек, у которых во время путешествия в Мексику, Гватемалу и Индию возникла острая инфекционная диарея, ее продолжительность после применения рифаксими́на в дозе 200 мг 3 раза в сутки (32 ч) оказалась практически такой же, как после применения ципрофлоксацина (29 ч), и была в 2 раза меньше, чем при использовании плацебо (65 ч) [38]. По данным многоцентрового, двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, включавшего 3380 пациентов, заболевших во время поездки в Мексику, Гватемалу и Кению острой инфекционной диареей, ее продолжительность после применения рифаксими́на в дозах 600 и 1200 мг в сутки составила соответственно 32,5 и 32,9 ч, а при использовании плацебо — 60 ч [36].

Рифаксимин хорошо зарекомендовал себя и как препарат, который можно применять для профилактики диареи путешественников. Так, 210 американских студентов, совершавших поездку в Гвадалахару (Мексика), принимали в течение 2 нед либо рифаксимин в дозе 200 мг 1–3 раза в день, либо плацебо. При этом диарея возникла соответственно в 14,7 и 53,7% случаев [34]. В США рифаксимин официально одобрен FDA для применения при диарее путешественников и рассматривается как препарат первой линии [4, 11, 20].

Получен хороший эффект использования рифаксими́на для лечения кишечной инфекции у больных СПИДом, вызванной энтеропатогенными бактериями и простейшими (криптоспоридиями) [2, 15], а также у больных с **синдромом избыточного роста бактерий**. По результатам двойного слепого рандомизированного исследования применение рифаксими́на в течение 7 дней в дозе 400 мг 3 раза в день оказалось более эффективным и переносилось лучше, чем лечение тетрациклином в дозе 1 г/сут [7].

Пациенты с **дивертикулярной болезнью кишечника** (как с осложненным, так и неосложненным дивертикулезом) часто жалуются на схваткообразные боли в животе, метеоризм, неустойчивый стул с чередованием запоров и поносов. Применение у таких больных наряду с пищевыми волокнами и спазмолитиками неабсорбируемых антибиотиков может улучшить самочувствие за счет уменьшения повышенного образования

водорода, углекислого газа и метана в процессе бактериального расщепления углеводов, а также увеличения массы кала на фоне уменьшения бактериального расщепления пищевых волокон [13].

По материалам двух открытых сравнительных исследований, включавших 217 и 968 пациентов, в группе получавших в течение 7 дней ежемесячно на протяжении 1 года 400 мг/сут рифаксими́на в комбинации с глюкоманнаном (препаратом, содержащим пищевые волокна) уменьшение выраженности клинических симптомов было отмечено в 56,5–58% случаев, а у принимавших только глюкоманнан — лишь в 25–29,2% [22, 30]. В ходе многоцентрового, двойного слепого плацебоконтролируемого исследования установлено, что у больных, получавших в течение 7 дней ежемесячно на протяжении 1 года комбинацию глюкоманнана (2 г) и рифаксими́на (400 мг 2 раза в сутки) улучшение было достигнуто в 69%, а у принимавших глюкоманнан и плацебо — в 39% [29]. Кроме того, по данным проведенных исследований, на фоне применения рифаксими́на более чем на 50% снижалась частота осложненной формы дивертикулярной болезни, в частности частота рецидивов острого дивертикулита, почти в 3 раза уменьшался риск повторной госпитализации [22, 29, 31].

Антибиотики не входят в число основных лекарственных препаратов, используемых при лечении **хронических воспалительных заболеваний кишечника**, однако они могут назначаться в режиме «дополнительной терапии» («add-on medication»). Возможные механизмы благоприятного влияния антибиотиков в таких случаях связаны с уменьшением триггерного действия бактериальных антигенов, ликвидацией синдрома избыточного роста бактерий, устранением провоспалительных бактериальных токсинов, потенциальным иммуносупрессивным эффектом [17]. В двух плацебоконтролируемых исследованиях добавление рифаксими́на в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней к стандартной кортикостероидной терапии у больных со стероидорефрактерным течением язвенного колита приводило к уменьшению частоты стула, выраженности кишечных кровотечений и показателей эндоскопического индекса активности заболевания [16, 24]. Применение рифаксими́на в течение 4 нед в режиме «add-on medication» (дополнительно к терапии месалазином) при легком и среднетяжелом течении язвенного колита способствовало снижению индекса клинической активности на 30% и позволяло обойтись без назначения кортикостероидов [18].

Получены хорошие результаты использования этого препарата у пациентов с болезнью Крона. Так, прием рифаксими́на в дозе 600 мг/сут в течение 16 нед при незначительной и умеренной активности болезни приводило в 59% случаев

к достижению ремиссии и достоверному снижению индекса активности заболевания [35]. В сравнительном рандомизированном исследовании применение рифаксими́на в суточной дозе 1,8 г в течение 3 мес больными, оперированными по поводу болезни Крона, способствовало более выраженному снижению эндоскопически подтвержденной частоты рецидивов (до 10%) по сравнению с аналогичным показателем при приеме месалазина в дозе 4 г/сут [3]. Наконец, использование рифаксими́на 2 г/сут и ципрофлоксацина 1 г/сут в течение 15 дней у пациентов с активным воспалением в области сформированного после операции «кармана» («паучитом») приводило к уменьшению выраженности клинических симптомов, а также эндоскопических и гистологических признаков воспаления [1, 16].

Целесообразность применения невсасывающихся антибиотиков при лечении **печеночной энцефалопатии** обуславливается той ролью, которую в патогенезе этого осложнения играет повышенное образование кишечной микрофлорой аммиака и других токсичных веществ (жирных кислот, фенолов) [26]. Парамомидин и неомицин, обычно назначаемые в таких случаях, могут вызвать серьезные побочные эффекты, включая расстройства слуха и нарушения функции почек [12].

В настоящее время опубликованы материалы 16 клинических исследований об использовании рифаксими́на при лечении печеночной энцефалопатии у более 800 больных. При этом два исследования полностью соответствовали требованиям общей клинической практики (general clinical practice, GCP). Было показано, что применение рифаксими́на в разных суточных дозах (600, 1200, 2400 мг) в течение 7 дней приводило к улучшению индекса портосистемной энцефалопатии и показателей ЭЭГ, а также уменьшению концентрации аммиака в крови [39]. По результатам двойного слепого сравнительного исследования рифаксими́на и лактиола эффективность обоих препаратов в лечении больных с печеночной энцефалопатией оказалась одинаковой (81,6 и 80,4% соответственно), однако снижение уровня аммиака и улучшение ЭЭГ были более выраженными при приеме рифаксими́на [27].

Диарея, обусловленная *Cl. difficile*, представляет собой серьезную проблему при лечении антибиотиками, поскольку один из ее вариантов (псевдомембранозный колит) может вызвать тяжелые осложнения и даже летальный исход. Установлено, что применение рифаксими́на не только не повышает риск развития диареи, ассоциированной с *Cl. difficile*, но и, напротив, снижает риск ее возникновения, учитывая активность препарата в отношении этих бактерий [37]. Как известно, диарея, вызванная *Cl. difficile*, после лечения ванкомицином рецидивирует у 20–47%

больных. Применение у таких пациентов после курса ванкомицина рифаксими́на в дозе 400–800 мг/сут в течение 2 нед приводит к прекращению рецидивирования [20].

Использование невсасывающихся антибиотиков можно считать новым направлением в лечении **функциональных расстройств кишечника**. В ряде работ было показано, что у 30–84% больных с синдромом раздраженного кишечника по данным дыхательного теста обнаруживаются признаки синдрома избыточного роста бактерий [23, 25, 28]. В двойном слепом контролируемом исследовании терапия рифаксими́ном в дозе 800 мг/сут в течение 7 дней более эффективно улучшала показатели водородного дыхательного теста и уменьшала степень метеоризма, а также выраженность других клинических симптомов, чем применение активированного угля [8].

Известно, что профилактическое назначение антибиотиков позволяет снизить частоту инфекционных осложнений после хирургических вмешательств на кишечнике с 30–60 до 10%. Эффективным в этом плане может стать 3-дневный курс терапии рифаксими́ном при **подготовке к операциям** [34]. Было высказано также предположение, что применение рифаксими́на сможет предупредить возникновение поражений кишечника при приеме **нестероидных противовоспалительных препаратов** (НПВП-энтеропати). Сейчас это предположение проверяется в клинических условиях [21].

Принимая во внимание возрастающую устойчивость *H. pylori* к антибактериальным препаратам, все большее значение приобретает разработка новых схем **эрадикационной терапии**.

Многообещающим — с учетом достижения высокой концентрации препарата в желудочной слизи — является включение в эти схемы рифаксими́на. Однако оценка эффективности его использования в 10–14-дневных схемах эрадикации требует проведения дополнительных специальных исследований [14].

Наконец, экспериментальным путем было доказано, что ректальное и пероральное применение рифаксими́на уменьшает транслокацию бактерий из кишечника и снижает риск развития некротизирующего панкреатита. Признано целесообразным проведение двойных слепых плацебоконтролируемых исследований для изучения эффективности применения рифаксими́на с этой целью в клинической практике [34].

Заключение

Таким образом, невсасывающийся антибиотик Альфа Нормикс (рифаксими́н) с позиций фармакокинетики и фармакодинамики обладает рядом преимуществ по сравнению с системно действующими антибиотиками. В настоящее время определен перечень гастроэнтерологических заболеваний (инфекционная диарея, синдром избыточного роста бактерий, дивертикулярная болезнь и хронические воспалительные заболевания кишечника, печеночная энцефалопатия), при которых эффективность данного препарата подтверждена согласно требованиям доказательной медицины. Этот круг заболеваний может быть существенно расширен после проведения дополнительных клинических исследований.

Список литературы

1. Abdelrazeg A.S., Kelly S.M., Lund J.N., Leveson S.H. Rifaximin-ciprofloxacin combination therapy is effective in chronic active pouchitis // *Colorectal Dis.* — 2005. — Vol. 7. — P. 182–186.
2. Amenta M., Dalle Nogare E.R., Colomba C. et al. Intestinal protozoa in HIV-infected patients: effect of rifaximin in *Cryptosporidium parvum* and *Blastocystis hominis* infections // *J. Chemother.* — 1999. — Vol. 11. — P. 391–395.
3. Campieri M., Rizello F., Venturi A. et al. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled study vs. mesalamine // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 118. — P. 781.
4. Castelli F., Saleri N., Tomasoni L.R., Carosi G. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. Focus on antimicrobial agents // *Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin* / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 174–190.
5. De Gastro R., Domenichelli V., Di Lorenzo F.P. et al. Rifaximin treatment for acute recurrent diarrhea in children with genitourinary disorders // *Curr. Ther. Res.* — 1998. — Vol. 59. — P. 746–752.
6. Descombe J.J., Dubourg D., Picard M. et al. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers // *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* — 1994. — Vol. 14. — P. 51–56.
7. Di Stefano M., Malservisi S., Veneto G. et al. Rifaximin versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 551–556.
8. Di Stefano M., Strocchi A.S., Malservisi S. et al. Non-absorbable antibiotics for managing intestinal gas production and gas-related symptoms // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 1001–1008.
9. DuPont H.L. Community-acquired diarrheal disease in western countries: applications of nonabsorbable oral antibiotic therapy // *Adv. Stud. Med.* — 2003. — Vol. 3 (suppl. A). — P. 945–950.
10. DuPont H.L., Ericsson C.D., Mathewson J.J. et al. Rifaximin: a nonabsorbed antimicrobial in the therapy of travelers' diarrhea // *Digestion.* — 1998. — Vol. 59. — P. 708–714.
11. DuPont H.L., Zhi-Dong Jiang, Okhuysen P.C. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 142. — P. 805–812.
12. Festi D., Vestito A., Mazzella G. et al. Management of hepatic encephalopathy: focus on antibiotic therapy // *Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin* / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 148–161.

13. *Frieri G., Pimpo M.T., Scarpignato C.* Management of colonic diverticular disease // Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 89–103.
14. *Gasbarrini A., Gasbarrini G., Pelosini I., Scarpignato C.* Eradication of *Helicobacter pylori*: are rifaximin-based regimens effective? // Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 207–220.
15. *Giacometti A., Ferrieri A., Cirioni O.* et al. Treatment of diarrhea in AIDS patients: double-blind clinical trial // Farmaci & Terapia Int. J. Drugs Ther. — 1993. — Vol. 10. — P. 107–109.
16. *Gionchetti P., Rizello F., Ferrieri A.* et al. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment; a double-blind, placebo-controlled trial // Dig. Dis. Sci. — 1999. — Vol. 44. — P. 1220–1221.
17. *Gionchetti P., Rizello F., Lammers K.M.* et al. Antimicrobials in the management of inflammatory bowel disease // Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 120–134.
18. *Guslandi M., Giollo P., Testoni P.A.* Corticosteroid-sparing effect of rifaximin, a nonabsorbable oral antibiotic in active ulcerative colitis: preliminary clinical experience // Curr. Ther. Res. — 2004. — Vol. 65. — P. 292–296.
19. *Jiang Z.D., DuPont H.L.* Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity — a review // Chemotherapy. — 2005. — Vol. 51 (suppl. 1). — P. 67–72.
20. *Johnson S., Schriever Ch., Galang M.* Interruption of recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. Brief report // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 44. — P. 1–3.
21. *Lanas A., Scarpignato C.* Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage. A role for antibiotics // Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 221–247.
22. *Latella G., Pimpo M.T., Sottili S.* et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon // Int. J. Colorectal Dis. — 2003. — Vol. 18. — P. 55–62.
23. *Lin H.C.* Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome // JAMA. — 2004. — Vol. 292. — P. 852–858.
24. *Lukas M., Konecny M., Zboril V.* Rifaximin in patients with mild to moderate activity of ulcerative colitis: An open label study // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122 (suppl. 1). — P. 434.
25. *Lupascu A., Gabrielli M., Lauritano C.* et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 22. — P. 1157–1160.
26. *Mas A.* Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to treatment // Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 135–147.
27. *Mas A., Rhodes J., Sunyer L.* et al. Comparison of rifaximin and lactiol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial // J. Hepatol. — 2003. — Vol. 38. — P. 51–58.
28. *McCallum R., Schultz C., Sostarich S.* Evaluating the role of small intestinal bacterial overgrowth in diarrhea predominant irritable bowel syndrome patients using the glucose breath test // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128 (suppl. 2). — P. 460.
29. *Papi C., Ciaco A., Koch M.* et al. Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon. A multicentre double-blind placebo-controlled trial // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1995. — Vol. 9. — P. 33–39.
30. *Papi C., Ciaco A., Koch M.* et al. Efficacy of rifaximin on symptoms of uncomplicated diverticular disease of the colon. A pilot multicentre open trial // Ital. J. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 24. — P. 452–456.
31. *Porta E., Germano A., Ferrieri A., Koch M.* The natural history of diverticular disease of the colon: a role for antibiotics in preventing complications? A retrospective study // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 1994. — Vol. 16. — P. 33–39.
32. *Rizello F., Gionchetti P., Venturi A.* et al. Rifaximin systemic absorption in patients with ulcerative colitis // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1998. — Vol. 54. — P. 91–93.
33. *Scarpignato C., Pelosini I.* Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic // Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 15–39.
34. *Scarpignato C., Pelosini I.* Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential // Chemotherapy. — 2005. — Vol. 51 (suppl. 1). — P. 36–66.
35. *Shafraan I., Johnson L.* An open-label evaluation of rifaximin in the treatment of active Crohn's disease // Curr. Med. Res. Opin. — 2005. — Vol. 21. — P. 1165–1169.
36. *Steffen R., Sack D.A., Riopel L.* et al. Therapy of travelers diarrhea with rifaximin on various continents // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 1073–1078.
37. *Surawicz C.M.* Antibiotics-associated diarrhea and pseudomembranous colitis: are they less common with poorly absorbed antimicrobials? // Chemotherapy. — 2005. — Vol. 51 (suppl. 1). — P. 81–89.
38. *Taylor D., Bourgeois A.L., Ericsson Ch.D.* A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 2006. — Vol. 74. — P. 1060–1066.
39. *Williams R., Rizzello F., Venturi A.* et al. Antibiotic of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — Vol. 12. — P. 203–208.
40. *Wingate D., Phillips S.E., Lewis S.J.* et al. Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhea // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15. — P. 773–782.

УДК 616.366-003.7-092

Морфофункциональная оценка двенадцатиперстной кишки у больных с функциональной диспепсией

И.М. Картавенко, Т.Л. Лапина, М.Ю. Коньков,
О.А. Склянская¹, Н.Б. Копривица, В.Т. Ивашкин

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра патологической анатомии¹
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Morphofunctional assessment of duodenum at functional dyspepsia patients

I.M. Kartavenko, T.L. Lapina, M.Yu. Kon'kov,
O.A. Sklyanskaya, N.B. Koprivitsa, V.T. Ivashkin

Цель исследования. Оценить морфофункциональное состояние двенадцатиперстной кишки (ДПК) у лиц с различными вариантами функциональной диспепсии.

Материал и методы. Обследованы 50 больных с диагнозом синдром функциональной диспепсии (СФД), установленным на основании Римских критериев II, 15 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и 15 человек без гастроэнтерологических жалоб (контрольная группа). Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки (тело и антральный отдел желудка, луковица и залуковичный отдел ДПК) и морфологическим исследованием была выполнена всем больным. Для диагностики *H. pylori* применяли быстрый уреазный тест и гистологический метод. Проведена 3-часовая рН-метрия с установлением измерительных электродов в ДПК, антральном отделе и теле желудка.

Результаты. При язвенноподобном варианте СФД показатели рН оказались достоверно низкими и были схожи с таковыми у больных ЯБДПК: средний рН тела желудка составил $1,448 \pm 0,237$, субкомпенсация ощелачивания выявлена у 60%, снижение ощелачивающей функции антрального отдела при стимуляции секреции – у 40%, средний рН ДПК составил $6,2 \pm 0,5$, пики за кислнения ДПК ($\text{pH} < 3,0$) выявлены у 40% пациентов. Наоборот, при дискинетическом варианте статистически достоверными оказались при сравнении с ЯБДПК, язвенноподобным вариантом и даже контрольной группой более высокие значения рН (средний рН тела желудка $4,504 \pm 1,872$, максимальный – $6,0 \pm 1,756$, удлинение времени с $\text{pH} > 4$ до 53%, пики за кислнения ДПК выявлены у 20%). Дуоденит диагностирован у большин-

Aim of investigation. To estimate morphofunctional state of duodenum in patients with different variants of functional dyspepsia.

Stuff and methods. Fifty patients with diagnosis of *functional dyspepsia syndrome* (FD), established according to the Rome-II criteria, 15 patients with *peptic ulcer of duodenum* (PUD) and 15 persons without gastroenterological complaints (control group) were investigated. Esophagogastroduodenoscopy with biopsy of mucosa (body and antral region of the stomach, duodenal bulb and postbulbar region) and morphological study has been carried out for all patients. Diagnostics of *H. pylori* infection was done by rapid urease test and histological method. 3-hour pH-metry with positioning of potential electrodes in duodenum, antral region and body of the stomach was performed.

Results. At ulcer-like FD variant pH scores appeared to be significantly lower and were similar to those at PUD patients: mean pH in the body of stomach was $1,448 \pm 0,237$, subcompensation of alkalization was revealed in 60% of patients, decrease of neutralizing function of antral region at stimulation of secretion – in 40%, mean pH in the duodenum was $6,2 \pm 0,5$, peaks of acidification of duodenum ($\text{pH} < 3,0$) were revealed at 40% of patients. On the contrary, at dysmotility-like variant pH values (mean pH in the body of stomach $4,504 \pm 1,872$, maximal – $6,0 \pm 1,756$, increase of time with $\text{pH} > 4$ to 53%, peaks of duodenum acidification were revealed in 20 %) appeared to be significantly higher at comparison to PUD, ulcer-like variant of FD and even to the control group. Duodenitis was diagnosed in the majority of FD patients. *H. pylori* was found significantly more frequently in patients with ulcer-like variant of FD (in the bulb of duodenum – in 48%

ства больных с СФД. *H. pylori* обнаруживался достоверно чаще при язвенноподобном варианте СФД (в луковице ДПК – у 48% больных, в залуковичном отделе – у 24%), у четверти из них имелась желудочная метаплазия. Кишечная метаплазия выявлена только у пациентов с дискинетическим вариантом СФД (20% случаев – разница с язвенноподобным вариантом достоверна) и ЯБДПК (20%).

Выводы. Синдром функциональной диспепсии отличается существенной гетерогенностью. Можно выделить подгруппу больных с функциональной диспепсией с достоверно низкими показателями интрагастрального и интрадуоденального pH, близкими к таковым при ЯБДПК, ведущим клиническим симптомом у которых является эпигастральная боль. Особенностью морфологического строения ДПК в данной подгруппе больных с язвенноподобным вариантом СФД оказывается более частое обнаружение желудочной метаплазии в ответ на избыточное закисление ДПК. Другая дифференцируемая подгруппа отличается достоверно высокими показателями интрагастрального и интрадуоденального pH вследствие дуоденогастрального рефлюкса, клинически она характеризуется дискомфортом в эпигастрии, а морфологически – более частым обнаружением кишечной метаплазии.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, ацидификация двенадцатиперстной кишки, кишечная и желудочная метаплазия, *H. pylori*.

of cases, in postbulbar region – 24 %), a quarter of them had gastric metaplasia. Intestinal metaplasia was revealed only in patients with dysmotility-like variant of FD (20 % of cases – statistically significant difference with ulcer-like type) and PUD (20 %).

Conclusions. Syndrome of functional dyspepsia is characterized by significant heterogeneity. It is possible to define subgroup of patients with functional dyspepsia having significantly low level of intragastric and intraduodenal pH, close to those in PUD patients, with epigastric pain as basic clinical sign. Morphology of duodenum in subgroup of patients with ulcer-like variant of FD is characterized by high frequency of gastric metaplasia due to excessive acidification of duodenum. Another differentiable subgroup differs significantly by high level of intragastric and intraduodenal pH related to duodenogastric reflux, clinically it is characterized by epigastric discomfort, and morphologically – by higher frequency of intestinal metaplasia.

Key words: functional dyspepsia, acidification of duodenum, intestinal and gastric metaplasia, *H. pylori*.

Патогенез функциональной диспепсии (ФД) до конца не раскрыт. Предполагается, что в основе формирования этого широко распространенного заболевания лежат разные механизмы, что обуславливает гетерогенность синдрома ФД и особенности его различных клинических вариантов [6, 15]. В качестве значимых патофизиологических расстройств называют отсроченное опорожнение желудка, его гиперчувствительность к растяжению, нарушенную аккомодацию к приему пищи, измененную моторику двенадцатиперстной кишки (ДПК) и тощей кишки, особенности функционирования центральной нервной системы [7, 11]. Связь ФД и инфекции *H. pylori* неоднозначна. С одной стороны, *H. pylori*-позитивные и *H. pylori*-негативные случаи ФД не отличаются по выраженности симптомов и некоторым физиологическим характеристикам (например, моторика желудка, гиперчувствительность). С другой стороны, сложное влияние *H. pylori* на кислотную продукцию может быть значимым для генеза диспепсии. У небольшой части больных ФД успешная эрадикационная терапия, которая в том числе сопровождается обратным развитием воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, приводит к исчезновению симптомов [15].

Морфофункциональное состояние ДПК при ФД изучено недостаточно. В частности, не ясно,

как часто при ФД имеет место воспаление ДПК и каковы характеристики дуоденита. Возможная связь дуоденита с инфекцией *H. pylori* вследствие колонизации этой бактерией очагов желудочной метаплазии ДПК признана одним из решающих событий в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), но при ФД эти взаимоотношения не изучены. Описанию дуоденита у пациентов с диспептическими жалобами посвящены единичные работы, выполненные более 20 лет назад [8, 12].

Предполагается, что характеристики интрагастрального pH не имеют корреляций с симптомами ФД, однако оказалось, что ацидификация ДПК непосредственно связана и с диспептическими жалобами, и с их патогенезом. Установлено, что инфузия соляной кислоты в ДПК может провоцировать тошноту. При ФД в некоторых подгруппах больных продемонстрированы «закисление» ДПК, снижение дуоденального клиренса экзогенной кислоты, нарушение двигательного ответа ДПК на попадание кислоты и гиперчувствительность ДПК в ответ на кислоту [9, 10, 13].

В.Т. Ивашкин, используя метод радиотелеметрического определения pH, еще в 1970–1971 гг. доказал, что нарушение механизмов, регулирующих pH в ДПК, сочетается с морфологи-

ческими изменениями в ее слизистой оболочке. Максимально выражены колебания pH («защеление») и гистологические симптомы (хронический дуоденит с атрофией и нарушением регенерации эпителия) при дуоденальной язве. Но уже тогда удалось выделить разные подгруппы больных внутри группы пациентов с функциональными расстройствами желудка, у которых определенный тип колебаний pH ДПК сочетался с особенностями клиники [1, 2]. Настоящая работа была спланирована как продолжение данных исследований, опирающееся на современные «идеологические» основы гастроэнтерологии (патогенетическая роль *H. pylori*, критерии ФД и др.) и методическое обеспечение.

Целью исследования было оценить морфофункциональное состояние двенадцатиперстной кишки у лиц с различными вариантами функциональной диспепсии.

Материал и методы исследования

Обследованы 50 больных с диагнозом *синдром функциональной диспепсии* (СФД), 15 больных ЯБДПК и 15 человек без гастроэнтерологических жалоб (контрольная группа). Варианты СФД определяли в соответствии с Римскими критериями II [16]. В зависимости от преобладающих проявлений болезни выделяли язвенноподобный (наиболее беспокоящий симптом — боль в эпигастриальной области) или дискинетический (наиболее беспокоящий симптом — дискомфорт в эпигастриальной области) варианты диспепсии. Вариант неспецифической диспепсии, при котором симптомы четко не могут быть классифицированы, не встретился нам при отборе больных. К группе пациентов с *язвенноподобным вариантом СФД* (ЯВ СФД) было отнесено 25 обследованных (14 женщин и 11 мужчин; средний возраст $25,6 \pm 6,5$ года), с *дискинетическим вариантом СФД* (ДВ СФД) — 25 человек (19 женщин и 6 мужчин; средний возраст $32,8 \pm 7,4$ года). 15 пациентов (8 женщин и 7 мужчин; средний возраст $35,0 \pm 13,2$ года) страдали ЯБДПК. У всех больных язва локализовалась в луковице ДПК. К контрольной группе отнесено 15 человек без гастроэнтерологических жалоб (6 женщин и 9 мужчин; средний возраст $20,3 \pm 2,4$ года).

Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки из средней трети тела и *антрального отдела желудка* (АОЖ) в пределах 5 см от привратника по большой кривизне, из луковицы и залуковичного отдела ДПК была выполнена всем больным. Быстрый уреазный тест для диагностики *H. pylori* (PLIVA-Lachema Diagnostika, Чехия) проводили с биоптатом, полученным из слизистой оболочки АОЖ. Другой биоптат из этого отдела и остальные биопсийные фрагменты направляли на морфологическое исследование со

стандартной подготовкой гистологических срезов. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, для выявления метаплазии проводили ШИК-реакцию, для определения *H. pylori* окрашивали по Гимзе. Характер изменений слизистой оболочки желудка оценивали по «Сиднейской системе» (Хьюстон, 1994 г.), которая описывает топографию, выраженность воспаления, активность гастрита, наличие атрофии и кишечной метаплазии, а также наличие *H. pylori* с использованием визуально-аналоговой шкалы. Оценку проводили ориентируясь на визуально-аналоговую шкалу полуколичественно по степени: норма (отсутствие признака), слабый, умеренный и выраженный признаки, соответственно присваивали степень 0, 1, 2, 3. Те же критерии были применены для определения состояния слизистой оболочки ДПК.

Методика 3-часовой pH-метрии была модифицирована нами для выполнения цели настоящего исследования. При проведении pH-метрии необходимо было установить измерительные электроды в ДПК, антральном отделе и теле желудка. Совместно с научно-производственным предприятием «Исток-система» (г. Фрязино, Московская область) нами предложен способ такого измерения, когда к стандартному пероральному 3-электродному зонду присоединяется металлическая олива длиной 6 мм, которая позволяет провести конец зонда за луковицу ДПК с первого раза и максимально комфортно для пациента (патент РФ на полезную модель [3]). В процессе исследования определяли минимальные, максимальные и средние значения базального pH, затем проводили пробу со стимуляцией секреции янтарной кислотой в дозе 0,1 г. Кислообразующую функцию желудка оценивали по критериям, предложенным Е.Ю. Линаром и Ю.Я. Леем (1987). О степени защеления содержимого ДПК судили по времени исследования, в течение которого в ее просвете регистрируются значения $\text{pH} < 3,0$. Падения значений ниже 3,0 трактуются как «пик защеления».

Для обработки данных на персональном компьютере использовали пакет прикладных программ «SPSS 13.0 for Windows». Полученные результаты подчинялись нормальному распределению, что позволяло применить *t*-тест. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием критерия Пирсона для таблиц сопряженности и критерия знаков. Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$. Проведен корреляционный и дисперсионный анализ ANOVA изучаемых признаков.

Исследование одобрено этическим комитетом ММА им. И.М. Сеченова (протокол № 1/06 заседания от 20.04.2006 г.).

Результаты исследования

Результаты 3-часового мониторингирования pH

Средние значения pH тела желудка были наибольшими ($4,504 \pm 1,872$) у пациентов с дискинетическим вариантом СФД, а в контрольной группе ($1,647 \pm 0,151$) занимали промежуточное положение между значениями pH у пациентов с дискинетическим вариантом СФД ($4,504 \pm 1,872$), ЯБДПК ($1,413 \pm 0,092$) и язвенноподобным вариантом СФД ($1,448 \pm 0,237$) — рис. 1.

Группа пациентов с ДВ СФД характеризовалась также наиболее высокими показателями максимального pH в теле желудка ($6,0 \pm 1,756$), в $1\frac{1}{2}$ раза превышающими средние значения максимального pH у пациентов с ЯВ СФД и в

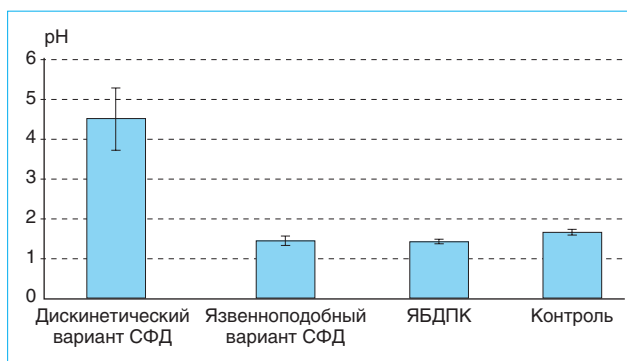


Рис. 1. Средние значения среднего pH тела желудка (значения pH представлены как среднее $\pm$ среднеквадратичное отклонение)

2 раза — у пациентов с ЯБДПК, различия были статистически достоверными ($p < 0,0001$). После стимуляции секреции янтарной кислотой pH тела желудка у больных с дискинетическим вариантом СФД оставался достоверно выше, чем в других группах. Наименьшие показатели минимального pH тела желудка выявлены у пациентов с язвенноподобным вариантом ($1,124 \pm 0,136$) и ЯБДПК ($1,113 \pm 0,092$), причем статистически достоверных различий между этими группами не отмечалось. Сопоставляя с другими показателями pH-метрии и удлинением времени, в течение которого у обследуемых с ДВ СФД наблюдается pH тела желудка более 4,0 (53 $\pm$ 41%). Интересно, что у 7 (28%) из 25 больных с указанным вариантом СФД стойкое повышение pH более 4,0 регистрировалось практически на протяжении всего времени исследования.

Наиболее высокие минимальные значения базального уровня pH АОЖ обнаруживались у здоровых добровольцев ($3,2 \pm 0,8$) и больных с ДВ СФД ($2,9 \pm 1,2$), самые низкие — у пациентов с ЯБДПК, различия при этом были высокодостоверны. Показатели минимальных значений pH

АОЖ статистически достоверно не различались у обследуемых с ЯБДПК и ЯВ СФД.

Максимальные значения базального уровня pH АОЖ также оказались наиболее высокими у больных с ДВ СФД ($6,79 \pm 1,2$). Наименьший уровень среднего pH наблюдался у пациентов с ЯБДПК ($3,6 \pm 1,2$) и ЯВ СФД ($3,0 \pm 1,0$), причем значения этого показателя высокодостоверно ($p < 0,001$) отличались от значений, выявленных в группе контроля ($4,7 \pm 0,9$) и дискинетического варианта СФД ($4,7 \pm 1,4$) — рис. 2. После стимуляции секреции различия становились еще более заметными.

Оценка ощелачивающей функции АОЖ продемонстрировала наиболее значительные нарушения у больных ЯБДПК, 86,7% которых имели субкомпенсированную ощелачивающую функцию, а 13,3% — декомпенсированную. В этой группе

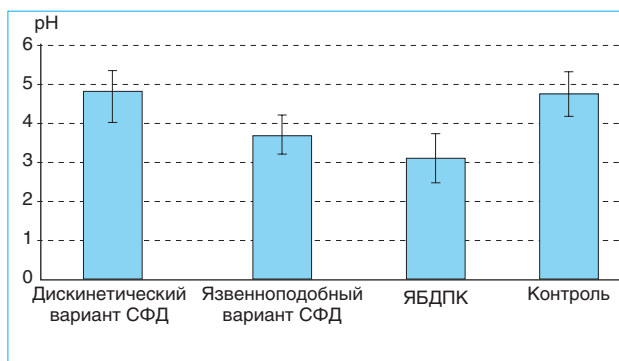


Рис. 2. Средние значения среднего pH в АОЖ (значения pH представлены как среднее $\pm$ среднеквадратичное отклонение)

отсутствовали пациенты с нормальной компенсацией ощелачивания АОЖ. По масштабу выявленных нарушений к группе с ЯБДПК приближаются больные с ЯВ СФД, для которых наиболее характерны субкомпенсация ощелачивания при оценке базального уровня (60%) и снижение ощелачивающей функции при стимуляции секреции (40%). Пациенты в группе ДВ СФД характеризуются наименьшим уровнем расстройства указанной функции, кроме того, в этой группе не обнаружено ни одного пациента с декомпенсацией ощелачивания АОЖ.

У больных с ДВ СФД даже минимальный показатель pH ДПК не опускался ниже $5,9 \pm 0,5$ на протяжении всего исследования, что более чем в 2 раза превышало минимальные значения pH в группе пациентов с ЯВ СФД и ЯБДПК ($p < 0,0001$). Испытуемые в контрольной группе заняли промежуточное положение между последними двумя группами по показателю минимального базального уровня pH ($4,2 \pm 0,6$; значения, соответствующие норме). Показатель максимального pH, регистрируемого в ДПК, оказался наиболее низким у больных ЯБДПК ($7,0 \pm 0,18$)

Таблица 1

Средние значения
среднего базального уровня рН, регистрируемого в ДПК у пациентов исследуемых групп

Группа пациентов	Номер группы	Средние значения среднего базального уровня рН ДПК	Группы, при сравнении с которыми достигнут $p < 0,005$
Дискинетический вариант СФД ($n=25$)	1	$6,336 \pm 0,571$	3 ($p < 0,0005$)
Язвенноподобный вариант СФД ($n=25$)	2	$6,268 \pm 0,542$	3 ($p < 0,001$)
Язвенная болезнь ДПК ($n=15$)	3	$5,667 \pm 0,568$	1; 2; 4
Контрольная ($n=15$)	4	$6,240 \pm 0,491$	3

Примечание. Значения рН представлены как среднее $\pm$ среднее квадратичное отклонение.

и статистически достоверно различался с максимальным рН ДПК, выявленным у пациентов с ЯВ СФД ($7,6 \pm 0,07$; $p < 0,001$), ДВ СФД ($7,7 \pm 0,07$; $p < 0,001$) и лиц контрольной группы ($7,6 \pm 0,09$; $p < 0,01$). Наименьшие значения среднего рН ДПК отмечались у больных ЯБДПК ($5,6 \pm 0,5$), они статистически достоверно отличались от аналогичного показателя у пациентов с ЯВ СФД ($6,2 \pm 0,5$; $p < 0,001$), дискинетическим вариантом СФД ($6,3 \pm 0,6$; $p < 0,0005$) и обследуемых контрольной группы ($6,2 \pm 0,5$; $p < 0,005$) – табл. 1. После стимуляции секреции уровень рН снижался во всех группах пациентов, при этом минимальный стимулированный уровень рН также отмечен в группе пациентов с ЯБДПК ($4,9 \pm 0,3$; $p < 0,00001$ при сравнении со всеми группами).

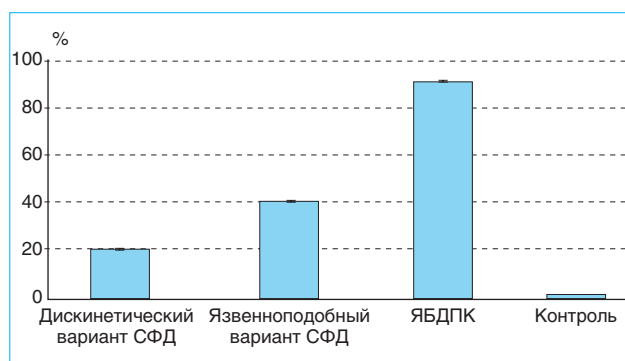


Рис. 3. Процент пациентов в исследуемых группах, у которых определен базальный уровень рН ДПК менее 3,0

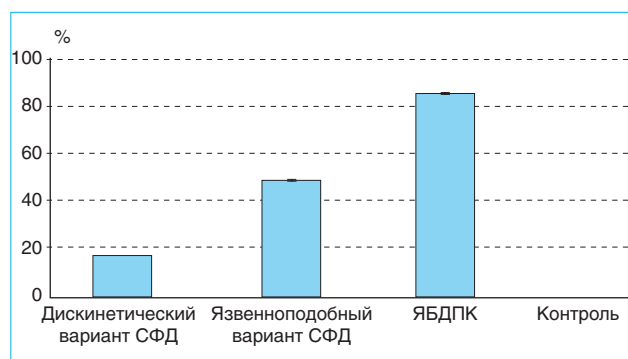


Рис. 4. Процент больных с задержкой эвакуации из желудка

Для обнаружения и описания пиков избыточного закисления среды ДПК анализировали базальный уровень рН в ДПК менее 3,0 (рис. 3). У 93% включенных в исследование пациентов с ЯБДПК рН в ДПК опускался ниже 3,0, что достоверно ($p < 0,0005$) отличалось от такового в группах с ЯВ и ДВ СФД (40 и 20% соответственно). У испытуемых в контрольной группе столь значительных пиков закисления среды ДПК практически не отмечалось.

При регистрации внутрижелудочного рН ниже 3,0 отсутствие пиков закисления в ДПК, свидетельствующее о задержке эвакуации содержимого из желудка (рис. 4), статистически достоверно ($p < 0,00001$) чаще выявлялось у пациентов с ЯБДПК (86,7%). За ними следовали больные с ЯВ и ДВ СФД (48 и 16%). В контрольной группе, по данным рН-метрии, задержки эвакуации желудочного содержимого не наблюдалось. Различия между всеми группами пациентов были статистически достоверными. Обобщенные заключения по рН-метрии ДПК суммированы в табл. 2.

Результаты морфологического исследования слизистой оболочки желудка и ДПК

По результатам комплексной диагностики все больные ЯБДПК были инфицированы *H. pylori*, а среди обследованных с СФД и лиц контрольной группы встретились единичные случаи, когда не удалось установить наличие бактерии: в группе с ЯВ СФД было 3 *H. pylori*-негативных пациента, в группе с ДВ СФД – 5, в контрольной группе – 4.

Наибольшее число больных с нейтрофильной и лимфоплазмочитарной инфильтрацией слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, в том числе выраженной и умеренной степени, наблюдалось при ЯБДПК. Характеристика воспалительного инфильтрата указанной локализации при различных клинических вариантах СФД и в контрольной группе была обычной для геликобактерного гастрита у *H. pylori*-позитивных пациентов.

Таблица 2

Распределение больных по типам интрадуоденальных рН-грамм, абс. число (%)

Тип секреции	ЯВ СФД (n=25)		ДВ СФД (n=25)		Контрольная группа (n=15)		ЯБДПК (n=15)	
	Базаль- ная секреция	Стимулиро- ванная секреция*	Базаль- ная секреция	Стимулиро- ванная секреция*	Базаль- ная секреция	Стимулиро- ванная секреция*	Базаль- ная секреция	Стиму- лирован- ная сек- реция
Норма (рН 5–7)	13 (52,0)	25 (100,0)	20 (80,0)	25 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)	1 (6,7)	—
Закисление дуо- денальной среды	10 (40,0)	—	5 (20,0)	—	—	—	14 (93,3)	14 (93,3)
Задержка эвакуа- ции из желудка	12 (48,0)	—	4 (16,0)	—	—	—	13 (86,7)	13 (86,7)
Пики закисления	10 (40,0)	—	4 (16,0)	—	—	—	13 (86,7)	13 (86,7)

*Показатель рН на фоне стимуляции секреции янтарной кислотой.

Атрофия слизистой оболочки тела желудка (слабо и умеренно выраженная) достоверно чаще ($p < 0,0001$) обнаруживалась при ЯБДПК (40 и 33,3% соответственно) в сравнении с группой ЯВ СФД (4%) и группой контроля (0%). Больные с ДВ СФД по данному показателю заняли промежуточное положение, при этом частота выявления атрофии у них (16%) достоверно различалась с таковой в группе ЯБДПК. Следует подчеркнуть, что ни у одного из обследованных не была зарегистрирована максимальная выраженность атрофии тела желудка. Интерпретируя морфологическое заключение в свете полученных данных рН-метрии, следует сделать вывод о начальных проявлениях атрофии, которые еще не сказались на кислотной продукции, что особенно очевидно в группе ЯБДПК с максимально «кислыми» значениями рН тела желудка. Частота атрофии слизистой оболочки АОЖ также была наиболее высокой у пациентов с ЯБДПК, среди которых более чем у 90% она была слабой или умеренной выраженности. Атрофия слизистой оболочки АОЖ, как правило, обусловлена именно геликобактерным гастритом, а инфекция *H. pylori* найдена нами при ЯБДПК в 100% случаев.

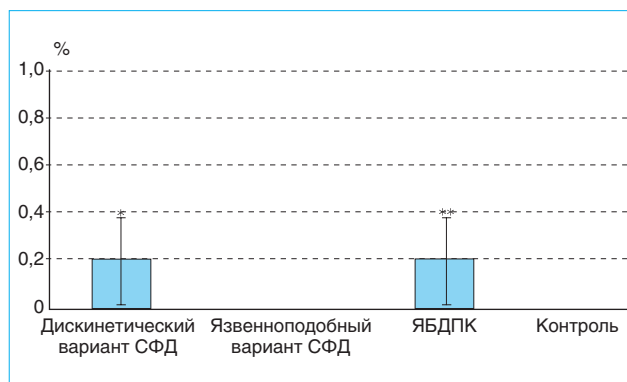


Рис. 5. Частота выявления кишечной метаплазии по данным морфологического исследования

* $p < 0,01$ при сравнении между группами ЯВ и ДВ СФД.** $p < 0,01$ при сравнении между группами ЯБДПК и ДВ СФД.

Показатели обнаружения очагов кишечной метаплазии представлены на рис 5, на котором видно, что последняя выявлялась у пациентов с ДВ СФД и ЯБДПК (по 20%). Статистический анализ продемонстрировал достижение уровня достоверности различий при сравнении с группой ЯВ СФД. При сопоставлении с другими группами имелась тенденция к достижению указанного уровня ввиду меньшего количества включенных в них пациентов ($n=15$). Кишечная метаплазия, кроме того, выявлена у 20% больных ЯБДПК, при сравнении с группой ЯВ СФД также отмечен уровень статистической достоверности ($p=0,009$).

Активность воспалительного процесса в луковице ДПК, как и следовало ожидать, была наибольшей у пациентов с ЯБДПК. В этой группе у 53% обследованных отмечалась слабая (1-я) степень активности, у 47% — умеренная (2-я), что достоверно отличалось от частоты обнаружения активного воспаления в других группах. Активность воспаления в слизистой оболочке залуковичного отдела ДПК выявлена у 93% больных ЯБДПК, 44% пациентов с ЯВ СФД и 24% с ДВ СФД. Уровень статистической значимости различий был достигнут при сравнении группы ЯБДПК с остальными группами. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация в целом коррелировала с активностью дуоденита.

Колонизация *H. pylori* луковицы ДПК во всех изучаемых группах, кроме ЯБДПК, представляет малораспространенное явление, а высокая степень колонизации — еще более редкое (табл. 3). Важно отметить, что инфекция обнаружена и при ЯВ СФД. В залуковичном отделе обсемененность *H. pylori* встречалась еще реже и была выражена меньше, чем в луковице. Максимально выраженная колонизация (3-я степень) не выявлена ни в одном случае. У больных в группе ДВ СФД микроорганизмы в залуковичном отделе ДПК не обнаружены, как и в контрольной группе. В то же время у 24% пациентов с ЯВ СФД наблюдалась слабая колонизация залуковичного отдела. При изучении биоптатов больных ЯБДПК, полу-

Таблица 3

Степень колонизации *H. pylori* луковицы ДПК
(по данным морфологического исследования), абс. число (%)

Группа пациентов	Норма	Колонизация		
		слабая	умеренная	выраженная
ЯБДПК (<i>n</i> =15)	0**	3 (20)	10 (67)**	2 (13)
ЯВ СФД (<i>n</i> =25)	13 (52)•\$.#	12 (48)•\$.#	0\$	0
ДВ СФД (<i>n</i> =25)	23 (92)*	2 (8)	0*	0
Контрольная (<i>n</i> =15)	15 (100)	0	0	0

* $p < 0,001$ при сравнении между группами ЯВ и ДВ СФД.

\$ $p < 0,005$ при сравнении между группами ЯВ СФД и ЯБДПК.

$p < 0,0001$ при сравнении между группами ЯВ СФД и контрольной.

* $p < 0,0001$ при сравнении между группами ДВ СФД и ЯБДПК.

** $p < 0,0001$ при сравнении между группами ЯБДПК и контрольной.

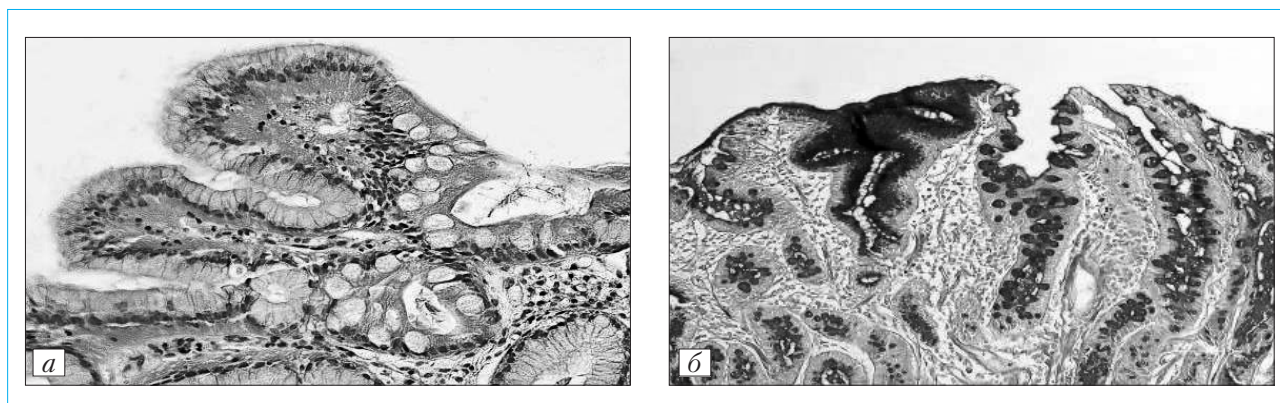


Рис. 6. Желудочная метаплазия в ДПК у пациента с язвенноподобным вариантом СФД.
а — окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б — ШИК-реакция, $\times 100$

ченных из участков слизистой оболочки кишки, расположенных за луковицей, отмечалась заметно меньшая выраженность колонизации микроорганизмами: в 67% она характеризовалась как слабая (1-я степень), в 33% — как умеренная (2-я степень).

При морфологическом исследовании слизистой оболочки ДПК особое внимание уделяли наличию

в ней фокусов желудочной метаплазии (рис. 6). Частота их обнаружения представлена на рис. 7.

Выявленная у 100% больных ЯБДПК желудочная метаплазия служит хорошо изученным феноменом. Вместе с тем желудочная метаплазия статистически достоверно чаще ($p < 0,01$) обнаруживалась у пациентов с ЯВ СФД (20%) в сравнении с ДВ СФД, что, по всей видимости, можно расценить как особенность данной группы обследованных.

Обсуждение результатов исследования

Сопоставление данных рН-метрии с морфологическими особенностями гастродуоденальной слизистой оболочки позволяет сделать ряд заключений о связи морфофункционального состояния ДПК с клиническими проявлениями и патогенезом ФД.

Удалось подтвердить ранее полученные данные В.Т. Ивашкина [1, 2] о том, что особенности рН ДПК сочетаются с морфологическими изменениями гастродуоденальной зоны, причем это взаимное влияние прослеживается не только при ЯБДПК, но и при ФД. Было показано, что

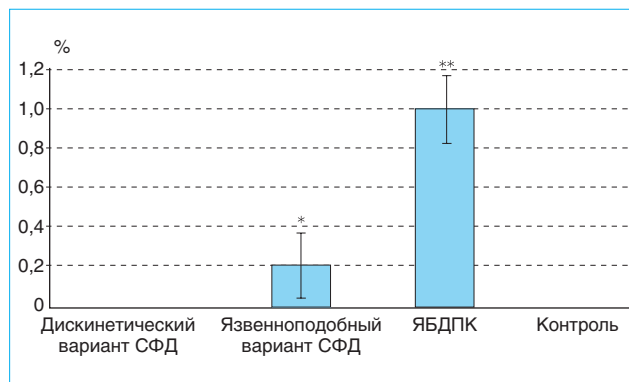


Рис. 7. Частота выявления желудочной метаплазии по данным морфологического исследования
* $p < 0,01$ при сравнении между группами ЯВ и ДВ СФД.
** $p < 0,01$ при сравнении между группами ЯБДПК и ЯВ СФД.

больные с разными клиническими вариантами ФД, выделенными по ведущему симптому, отличаются по рН-метрическим характеристикам. При язвенноподобном варианте показатели рН оказались достоверно сдвинуты в «кислую» сторону и были схожи с таковыми при ЯБДПК. Так, средний рН тела желудка составил $1,448 \pm 0,237$, наименьшие показатели минимального рН тела желудка — $1,124 \pm 0,136$ (статистически достоверных различий с группой ЯБДПК не было). При оценке рН АОЖ при язвенноподобном варианте субкомпенсация ощелачивания выявлена у 60% пациентов, снижение ощелачивающей функции АОЖ при стимуляции секреции — у 40%. Данное наблюдение позволяет говорить о том, что у части больных с весьма гетерогенным синдромом диспепсии высокая кислотная продукция, нарушение ощелачивания в антральном отделе могут участвовать в генезе основного симптома — эпигастральной боли.

Наоборот, при дискинетическом варианте в сравнении с ЯБДПК, язвенноподобным вариантом и даже контрольной группой статистически достоверными оказались более высокие значения рН. Средний рН тела желудка составил $4,504 \pm 1,872$, показатели максимального рН тела желудка достигли $6,0 \pm 1,756$, что в $1\frac{1}{2}$ раза превысило средние значения максимального рН у больных с язвенноподобным вариантом и в 2 раза — у пациентов с ЯБДПК ($p < 0,0001$). При дискинетическом варианте СФД зарегистрировано удлинение времени с $pH > 4,0$ до 53%, причем у 28% больных с ФД с ведущими жалобами на дискомфорт в эпигастрии стойкое повышение $pH > 4,0$ констатировалось практически на протяжении всего времени исследования.

Наши данные противоречат мнению о том, что показатели интрагастрального рН не оказывают существенного влияния на генез симптомов и клинические проявления ФД. Учитывая, что в настоящее исследование включено весьма ограниченное число пациентов, представляется мало обоснованным делать вывод о том, что именно интрагастральный рН и соответственно особенности кислотной продукции имеют «ведущее» значение в патогенезе СФД. Однако очевидно, что в весьма разнородной группе диспептических больных могут быть выявлены подгруппы с определенным типом изменения интрагастрального рН, характеризующиеся определенной клинической картиной. Кроме того, особенности желудочного рН оказывают непосредственное влияние на рН ДПК, на моторную функцию и, как будет показано ниже, на некоторые морфологические характеристики гастродуоденальной слизистой оболочки.

Существенные отличия при анализе рН-грамм ДПК были выявлены в зависимости от клинического варианта заболевания. Наименьшие значе-

ния среднего рН регистрировались у пациентов с ЯБДПК ($5,6 \pm 0,5$), они статистически достоверно отличались от среднего рН у больных с язвенноподобным вариантом СФД ($6,2 \pm 0,5$; $p < 0,001$), дискинетическим вариантом ($6,3 \pm 0,6$; $p < 0,0005$) и лиц контрольной группы ($6,2 \pm 0,5$; $p < 0,005$). У 93% пациентов с ЯБДПК зафиксированы «пики закисления» в ДПК ($pH < 3,0$), что достоверно отличалось от доли включенных в группы с язвенноподобным (40%) и дискинетическим (20%) вариантами СФД. Таким образом, низкие значения рН ДПК при язвенноподобном варианте СФД тяготели к показателям при ЯБДПК и существенно отличались от дискинетического варианта и контрольной группы.

Известно, что ацидификация ДПК участвует в регуляции опорожнения желудка. Чем выше в ней концентрация кислоты, тем больше замедляется опорожнение желудка, что отражает механизм защиты кишки от агрессивного воздействия [9]. Таким образом, очевидна связь между кислотностью, ацидификацией ДПК и нарушением моторики, имеющей очевидное значение в патогенезе СФД, в том числе его различных клинических вариантов [7, 10, 12]. При анализе полученных нами рН-грамм задержка эвакуации из желудка выявлена почти у половины больных с ЯВ СФД (48%), наиболее отчетливо это выражено при ЯБДПК (86,7%); в контрольной группе задержки эвакуации желудочного содержимого не наблюдалось.

При ДВ СФД данные рН-метрии можно интерпретировать как указывающие в большей мере на другой вариант нарушения моторной функции. Исходя из обычных рекомендаций по оценке рН, у 11 больных с дискинетическим вариантом (44%) тип секреции можно охарактеризовать как анацидный, а у 7 (28%) — как гипоацидный. Мы предполагаем, что рН-граммы в данной группе определяются не только спецификой желудочной секреции, но и особенностями моторики, а именно дуоденогастральным рефлюксом, существенно «защелачивающим» и тело, и антральный отдел желудка у значительной части пациентов с ведущей жалобой на дискомфорт в эпигастрии.

Складывается впечатление, что изменения рН среды желудка и ДПК при ФД приводят к морфологическим изменениям гастродуоденальной зоны.

У большинства больных с ФД выявлено хроническое воспаление ДПК — дуоденит. Умеренная степень активности воспаления в луковице констатирована у 52% пациентов с язвенноподобным вариантом и у 32% с дискинетическим вариантом СФД, в залуковичном отделе — у 40 и 24% соответственно. У всех больных язвенной болезнью диагностирован дуоденит, который характеризовался наибольшей активностью и лимфоплазмочитарной инфильтрацией (у многих и более значительных степеней выраженности).

Воспаление, особенно высокой активности, по нашим наблюдениям ассоциировано с наличием *H. pylori* в ДПК только у больных язвенной болезнью. Именно у этих больных инфекция найдена не только в желудке, но и в ДПК, фокусы желудочной метаплазии также выявлены в 100% случаев. Соотношения «дуоденит—*H. pylori*» при ФД носят неоднозначный характер. *H. pylori* обнаруживался достоверно чаще при язвенно-подобном варианте СФД: в луковице — у 48% больных, в залуковичном отделе — у 24%. У 20% этих больных имелись очаги желудочной метаплазии. При дискинетическом варианте неадгезивные бактерии *H. pylori* удалось выявить только в луковице ДПК лишь у 8% больных, желудочная метаплазия не диагностирована.

В патогенезе ЯБДПК избыточная кислотная продукция (в том числе обусловленная преимущественной колонизацией *H. pylori* АОЖ) — это то агрессивное воздействие, которое приводит к появлению в ДПК фокусов желудочной метаплазии. К сожалению, указанное явление вызывает расширение зоны колонизации *H. pylori*, который может инфицировать только эпителий желудочного типа. Желудочная метаплазия вследствие избыточного закисления ДПК и влияние *H. pylori* служат основными факторами ulcerogenesis при ЯБДПК [5, 17].

По нашим данным, при ФД частота выявления желудочной метаплазии и *H. pylori* в ДПК не соответствовала частоте воспалительных изменений в ней. Таким образом, дуоденит при ФД не всегда был вызван *H. pylori*. Активность воспаления слизистой оболочки луковицы ДПК статистически достоверно коррелировала с активностью воспаления тела желудка ($r=0,56$; $p<0,01$) и выраженностью воспаления АОЖ ($r=0,394$; $p<0,01$). Полученные нами результаты совпадают с заключением P.S. Phull и соавт. [12], которые связывают дуоденит с воспалительными изменениями желудка, в том числе с активностью гастрита. Вероятно, в отсутствие *H. pylori* в ДПК лимфоплазмоцитарная, а возможно, и нейтрофильная инфильтрация «спускаются» в ДПК из желудка с геликобактер-ассоциированным гастритом.

Дуоденит в нашем исследовании не имел специфической связи с клиническим вариантом СФД. А вот желудочная метаплазия была определенным морфологическим симптомом именно язвенноподобного варианта, при котором она была выявлена у 5 (20%) пациентов (для сравнения желудочная метаплазия обнаружена у всех больных ЯБДПК и ни в одном случае не найдена при дискинетическом варианте или в контрольной группе). Мы не имеем достаточных оснований расценивать желудочную метаплазию при ЯВ СФД как предиктор язвообразования, а считаем ее лишь морфологическим ответом на ацидификацию ДПК при данном клиническом варианте

ФД. При корреляционном анализе выявлены статистически достоверные обратные корреляционные связи между наличием желудочной метаплазии и средними значениями pH тела желудка ($r = -0,44$; $p>0,01$), а также со средними значениями pH в ДПК ($r = -0,35$; $p>0,01$).

Еще одним морфологическим признаком, который был выделен дифференцированно при разных клинических вариантах СФД, стала частота кишечной метаплазии. В нашем исследовании последняя выявлена только при дискинетическом варианте СФД (20% случаев — разница с язвенноподобным вариантом достоверна) и при ЯБДПК (20%). Кишечная метаплазия традиционно ассоциируется с атрофическим гастритом [4]. При проведении корреляционного анализа статистически достоверной зависимости между наличием кишечной метаплазии и выраженностью атрофии слизистой оболочки желудка (тела и антрального отдела) выявлено не было ($r=0,115$; $p<0,01$). Мы связываем наличие кишечной метаплазии у пациентов с ДВ СФД с интенсивным дуоденогастральным рефлюксом, который служит отражением нарушенной моторики у данной подгруппы больных.

J.M. Sobola и соавт. [14] была изучена статистическая корреляция морфологических характеристик слизистой оболочки желудка с высокой (выше нормы) концентрацией желчных кислот в желудочном содержимом (вследствие заброса из ДПК). Очень высокая достоверность ассоциации с желчным рефлюксом продемонстрирована именно для кишечной метаплазии. Авторы предложили триаду морфологических признаков, которые заставляют со значительной долей вероятности заподозрить наличие билиарного дуоденогастрального рефлюкса: отек собственной пластинки слизистой оболочки, кишечная метаплазия и несоответствие между плотностью колонизации *H. pylori* слизистой оболочки и степенью хронического воспаления. Ассоциация между рефлюксом и кишечной метаплазией отмечена и другими исследователями. J.M. Sobola и соавт. выдвигают гипотезу формирования фокусов кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка под воздействием желчных кислот, отличную от каскада P. Correa, скорее близкую гипотезе возникновения кишечной метаплазии в пищеводе. В изученной нами группе больных с дискинетическим вариантом СФД именно такое происхождение кишечной метаплазии кажется наиболее вероятным.

Выводы

Среди больных с функциональной диспепсией и ведущей жалобой на эпигастральную боль (традиционно рассматриваемых как язвенноподобный клинический вариант синдрома функциональной диспепсии) можно выделить подгруппу с достоверно низкими показателями интрагастрального

и интрадуоденального pH, близкими к таковым при ЯБДПК.

Особенностью морфологического строения двенадцатиперстной кишки в подгруппе больных с язвенноподобным вариантом СФД служит более частое обнаружение желудочной метаплазии в ответ на ее избыточное закисление.

Среди больных с функциональной диспепсией и ведущей жалобой на дискомфорт в эпигастрии (традиционно рассматриваемых как дискинетический клинический вариант СФД) можно выделить подгруппу с достоверно высокими показателями интрагастрального и интрадуоденального pH вследствие дуоденогастрального рефлюкса, позволяющими дифференцировать этих больных от пациентов с язвенноподобным вариантом диспепсии.

Особенностью морфологического строения слизистой оболочки желудка в подгруппе больных с дискинетическим вариантом СФД является более частое обнаружение кишечной метаплазии, вероятно, вызванной воздействием желчных кислот при дуоденогастральном рефлюксе.

Хронический геликобактерный гастрит не оказывает влияние на клинические варианты СФД.

У большинства больных с функциональной диспепсией имеет место хронический дуоденит. Характер воспалительного инфильтрата двенадцатиперстной кишки не влияет на клиническую картину у таких больных. Дуоденит не всегда вызван наличием в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки *H. pylori* и очагов желудочной метаплазии.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т. Значение радиотелеметрического исследования интрагастрального и интрадуоденального pH для оценки эффективности действия антацидов и атропина у больных хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки: Дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1970. — 214 с.
2. Ивашкин В.Т., Успенский В.М. Некоторые функциональные и гистохимические изменения в двенадцатиперстной кишке при язвенной болезни (по данным телеметрии и дуоденобиопсии) // Сов. мед. — 1970. — № 3. — С. 10–14.
3. Картавенко И.М., Яковлев Г.А., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. pH-зонд. Патент РФ на полезную модель № 62331 с приоритетом от 01.12.2006.
4. Котелевец С.М. Морфофункциональные сопоставления при развитии кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 2. — С. 80–83.
5. Маев И.В., Самсонов А.А. Болезни двенадцатиперстной кишки. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — С. 366–369.
6. Шентулин А.А. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении синдрома функциональной диспепсии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2003. — Т. 13, №1. — С. 19–25.
7. Camilleri M. Functional dyspepsia: mechanisms of symptom generation and appropriate management of patients // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2007. — Vol. 36, N 3. — P. 649–664.
8. Hasan M., Hay F., Sircus W., Ferguson A. Nature of the inflammatory cell infiltrate in duodenitis // J. Clin. Pathol. — 1983. — Vol. 36. — P. 280–288.
9. Lee K.J., Kim J.H., Cho S.W. Dyspeptic symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension induced by duodenal acidification // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 21, N 3. — P. 515–520.
10. Lee K.J., Vos R., Janssens J., Tack J. Influence of duodenal acidification on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2004. — Vol. 286. — P. 278–284.
11. Mimidis K., Tack J. Pathogenesis of dyspepsia // Dig. Dis. — 2008. — Vol. 26, N 3. — P. 194–202.
12. Phull P.S., Price A.B., Stephens J. et al. Histology of chronic gastritis with and without duodenitis in patients with *Helicobacter pylori* infection // J. Clin. Pathol. — 1996. — Vol. 49. — P. 377–380.
13. Schwartz M.P., Samsom M., Van Berge Henegouwen G.P., Smout A.J. Effect of inhibition of gastric acid secretion on antropyloroduodenal motor activity and duodenal acid hypersensitivity in functional dyspepsia // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15, N 12. — P. 1921–1928.
14. Sobola J.M., O'Connor H.J., Dewar E.P. et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa // J. Clin. Pathol. — 1993. — Vol. 46. — P. 235–240.
15. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1466–1479.
16. Talley N.J., Stangellini V., Heading R.C. et al. Functional gastroduodenal disorders // Gut. — 1999. — Vol. 45 (suppl. 2). — P. 37–42.
17. Wright N. The epithelial changes associated with *Helicobacter pylori* infection: the biology of gastric and intestinal metaplasia // *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure / Eds. R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. — Dordrecht: Kluwer academic publishers, 1996. — P. 185–194.

УДК 616.33-002.44-06:616.33-018

Результаты лапароскопического ушивания перфоративных дуоденальных язв

А.И. Михалев¹, Е.Д. Федоров¹, С.А. Чернякевич¹, О.И. Юдин², В.В. Тубашов¹¹ ПНИИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии и кафедра госпитальной хирургии № 2Российского государственного медицинского университета, ² Городская клиническая больница № 31, Москва)

Results of laparoscopic closure of perforative duodenal ulcers

A.I. Mikhalev, Ye.D. Fedorov, S.A. Chernyakevich, O.I. Yudin, V.V. Tubashov

Цель исследования. Изучение результатов применения лапароскопического (ЛСК)-ушивания перфоративных дуоденальных язв при дифференцированном подходе к выбору данной операции.

Материал и методы. В ретроспективном исследовании проанализированы результаты ЛСК-ушивания перфоративных язв двенадцатиперстной кишки (172 пациента), оперированных в 31 ГКБ с 1996 по 2007 г.

Результаты. Непосредственный послеоперационный период протекал гладко у 167 (97,0%) из 172 больных. Осложнения различной тяжести имели место у 5 (2,9%) пациентов, в том числе интраоперационное у 1 (0,6%) и послеоперационные у 4 (2,3%). Летальных исходов не было. В ближайшие сроки обследованы 22 (12,7%) и в отдаленные 42 (25,0%) из 168 больных. По шкале Visick отдаленные результаты расценены как отличные и хорошие у 31 (73,8%) пациента, удовлетворительные (эрозивные поражения) – у 8 (19,1%), плохие (рецидив язвенной болезни) – у 3 (7,1%).

Выводы. ЛСК-ушивание перфоративной дуоденальной язвы с последующей современной противоязвенной терапией – эффективное малоинвазивное вмешательство с небольшим количеством осложнений, хорошими непосредственными и отдаленными результатами.

Ключевые слова: лапароскопическое ушивание, перфоративная язва, язвенная болезнь.

Aim of investigation. Studying of results of laparoscopic closure (LC) of perforative duodenal ulcers at differentiated approach to choice of surgery method.

Stuff and methods. In original study results of LC for perforative ulcers of duodenum (172 patients), operated in Moscow city hospital #31 in 1996–2007 were analyzed.

Results. The early postoperative period was uncomplicated in 167 (97,0%) of 172 patients. Complications of various severity developed in 5 (2,9%) patients, including intraoperative in 1 case (0,6%) and postoperative in 4 cases (2,3%). No lethal outcomes occurred. In the short terms 22 (12,7%) and in remote terms 42 of 168 patients (25,0%) were investigated. According to Visick scale long-term results were assessed as excellent and good in 31 patients (73,8%), satisfactory (erosions) – in 8 (19,1%), bad (relapse of peptic ulcer) – in 3 patients (7,1%).

Conclusions. LC application at perforative duodenal ulcer followed by modern antiulcerative therapy is an efficient noninvasive intervention with low complication rate, good immediate and long-term results.

Key words: laparoscopic suture appliance, perforative ulcer, peptic ulcer.

По данным отечественных и зарубежных публикаций, отмечается общая в разных странах ситуация по проблеме перфоративных гастродуоденальных язв. Однозначно можно сказать, что перфорация остается угрожающим жизни осложнением, развивающимся у 10–15%

больных язвенной болезнью (ЯБ), причем число прободений, большинство из которых приходится на дуоденальную локализацию язвы, за последние годы не имеет тенденции к снижению [1, 4–6, 8–15, 17, 18]. Наиболее часто используемой операцией при этом осложнении является ушивание,

которое во многих случаях стали выполнять при помощи лапароскопии [4–6, 8, 16, 17].

По ряду социально-экономических и организационных причин общая ситуация в нашей стране по рассматриваемой проблеме отличается от экономически развитых государств, где судя по публикациям уже реализованы достижения фармакотерапии, приведшие к почти полному исчезновению плановой хирургии при ЯБ [12–15, 18–20]. В то же время общее число urgentных осложнений заболевания (перфораций и кровотечений) практически не изменилось вследствие увеличения числа пациентов старшей возрастной группы при уменьшении процента больных молодого и среднего возраста [12, 13, 19, 20]. Нередко осложненные язвы у этих больных носят симптоматический характер [14, 18, 19], что вносит определенный диссонанс при сравнении зарубежной и отечественной статистик. Следует отметить, что в отечественной литературе традиционно вопросы лечения ЯБ и симптоматических язв рассматриваются, как правило, отдельно.

Призывы зарубежных ученых к ушиванию перфоративных язв в надежде на успехи консервативной терапии в послеоперационный период и их мнение об отсутствии необходимости выполнения кислоторедуцирующих вмешательств выглядят убедительными [9, 12–16]. Иная ситуация в нашей стране. Настораживающий рост осложнений ЯБ во всех регионах отмечен на Всероссийской конференции хирургов, состоявшейся в 2003 г. [8]. В 2005 г. издан приказ Минздравсоцразвития РФ об организации гастроэнтерологической службы, которую планируется завершить только к 2010 г. [7]. В опубликованных материалах подчеркивается, что прободения язвы нередко сочетаются с другими осложнениями [1, 5, 6, 10, 11]. Среди пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами преобладают лица молодого и среднего возраста [5, 6, 8]. В столице, по данным Департамента здравоохранения, за

период 1997–2006 гг. летальность при прободных язвах составляет 10,2–10,7% без тенденции к снижению [4]. Тем самым, призывы зарубежных коллег к *лапароскопическому* (ЛСК)-ушиванию перфоративной язвы практически во всех случаях не соответствуют нашим реальным условиям на сегодняшний день. Таким образом, вопросы эффективности подобных вмешательств в отечественных условиях остаются открытыми.

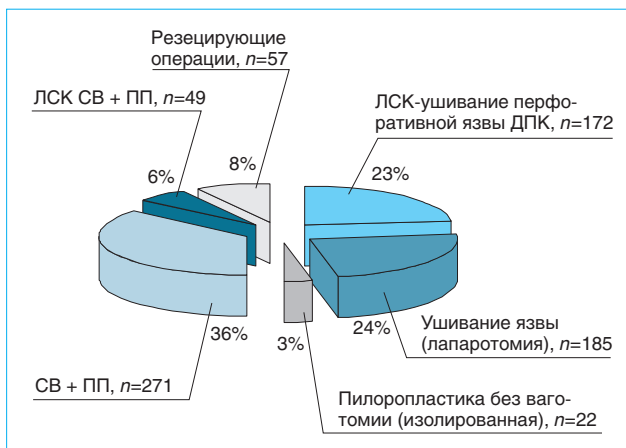
Целью настоящей работы явилось изучение результатов применения лапароскопического ушивания перфоративных дуоденальных язв при дифференцированном подходе к выбору данной операции.

Материал и методы исследования

В нашей клинике ЛСК-ушивание перфоративной дуоденальной язвы начали применять с октября 1996 г. К концу 2007 г. мы располагали результатами 172 операций такого рода, которые составили 23% среди всех 756 вмешательств, выполненных по поводу данного осложнения (см. рисунок). Ушивание было направлено в первую очередь на спасение жизни пациента, особенно в тяжелой ситуации (24%). *Стволовую ваготомию с пилоропластикой* (СВ + ПП) считаем золотым стандартом при перфоративной язве *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), позволяющим ликвидировать другие осложнения ЯБ (36%). *Лапароскопическую стволовую ваготомию* (ЛСК СВ) с иссечением язвы и пилоропластикой из минилапаротомного доступа выполняли прежде всего при диагностированных сочетанных с перфорацией осложнениях (6%). Ваготомию с антрум-эктомией (резецирующие операции) использовали в случаях, когда имела место поздняя стадия стеноза, а также при сочетанной форме ЯБ (8%). ПП с иссечением язвы, а в ряде случаев с прошиванием второй кровоточащей язвы на задней стенке применяли вынужденно при сочетанных осложнениях у крайне тяжелых больных, когда ушить язву тем или иным способом было невозможно (3%).

Клиническая характеристика больных. Возраст пациентов, перенесших ЛСК-ушивание перфоративной язвы ДПК, составлял от 16 до 73 лет (средний $34,3 \pm 10,5$ года). Из общего числа больных большинство — 150 (87,2%) — были наиболее трудоспособного возраста (от 20 до 49 лет). Мужчин было 153 (89%), женщин — 19 (11%). Срок от момента перфорации до поступления в стационар не превышал 24 ч (в среднем $5,7 \pm 2,6$ ч), причем у 129 (75%) пациентов он не превышал 6 ч.

Язвенный анамнез не прослеживался или был коротким (до 1 года) у 131 (76,1%) больного, у 13 (7,5%) длительность его была от 1 года до 3 лет и у 29 (16,2%) — свыше 3 лет, но с редкими



Характер операций, выполненных по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в 1996–2007 гг.

обострениями. Ни у одного из этих пациентов не было указаний на наличие пилородуоденального стеноза, желудочно-кишечных кровотечений и ранее перенесенных перфораций язв. Чуть больше половины больных (52,9%) являлись постоянными жителями Москвы и Московской области, остальные находились в Москве временно, приехав на работу из других регионов и стран дальнего зарубежья. Все это определяло специфику наблюдавшегося контингента и повлияло на обследование в послеоперационный период.

Диагностика. При подозрении на перфоративную язву предусматривали следующую диагностическую программу: осуществляли рентгенографию брюшной полости на «свободный газ»; при неясной клинической картине с целью дифференциальной диагностики с острым холециститом либо панкреатитом проводили ультразвуковое исследование; выполняли *эзофагогастродуоденоскопию* (ЭГДС).

Во время ЭГДС ставились такие задачи: подтвердить или отвергнуть диагноз ЯБ; установить по прямым или косвенным признакам наличие перфорации (в сомнительных случаях повторная обзорная рентгенография брюшной полости на «свободный газ»); выполнить рН-метрию (определяли базальную секрецию); произвести биопсию для морфологической верификации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*); определить локализацию и размеры язвы, размеры перфорации; дать макроскопическую оценку язвенного дефекта; выявить (при наличии) вторую локализацию язвы, исключить вероятность развития желудочно-кишечного кровотечения; определить наличие пилородуоденального стеноза; обнаружить признаки пенетрации язвы; выявить другие патологические изменения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

При верифицированном диагнозе прободения ЭГДС проводили на операционном столе под интубационным наркозом. Окончательно вопрос о возможности ЛСК-ушивания язвы решали на диагностическом этапе лапароскопии. В 6 (3,3%) случаях данные лапароскопической ревизии обусловили отказ от планируемой операции.

Критерии исключения и включения больных в исследование. Критериями включения были: язвенная болезнь ДПК, осложненная перфорацией; мужчины и женщины без ограничения по возрасту и сопутствующей патологии (за исключением противопоказаний к пневмоперитонеуму); пациенты с перфорацией «немой» язвы (дебют заболевания); перфорация при «невыразительном» язвенном анамнезе (редкие обострения). Исключали из исследования больных с симптоматической перфоративной дуоденальной язвой.

ЛСК-ушивание считали противопоказанным, если имелось хотя бы одно из следующих условий: длительное, упорнорецидивирующее течение заболевания, ранее перенесенные осложнения ЯБ;

наличие второй язвы; выраженная деформация пилоробульбарной зоны с явлениями стенозирования; перфорация в сочетании с кровотечением; размер перфорации более 10 мм и значительных размеров периульцерозный инфильтрат; локализация язвы, не позволяющая ее полностью визуализировать при лапароскопии. Кроме того, помимо общих противопоказаний для лапароскопических вмешательств (ранее перенесенные операции на верхнем этаже брюшной полости или по поводу общего перитонита, сопутствующие заболевания, при которых недопустимо наложение пневмоперитонеума), к числу противопоказаний относили общий перитонит с плотными фибринозными наложениями, выраженным парезом кишечника, не позволяющими провести адекватную санацию брюшной полости и создающими необходимость программированных санационных релапаротомий.

Техника лапароскопического ушивания. Ушивание перфоративного отверстия осуществляли отдельными швами с захватом достаточного количества тканей в области язвы. Использовали рассасывающуюся монофиламентную нить на атравматической игле. Узлы завязывали интракорпорально. Прядь большого сальника подвязывали поверх сформированных швов. При размерах перфорации до 3–4 мм, как правило, было достаточно одного ∞ -образного шва, в который подхватывали прядь большого сальника. Операцию завершали промыванием брюшной полости растворами антисептиков. К месту ушивания устанавливали силиконовый дренаж через троакар в правой мезогастральной области. При наличии распространенных форм перитонита брюшную полость дренировали по общепринятым правилам.

Послеоперационное ведение. Согласно Российским рекомендациям по лечению гастроэнтерологических больных, для обеспечения скорейшего заживления ушитого язвенного дефекта и обеспечения длительной ремиссии применяли трехкомпонентные схемы терапии, включающие современные антисекреторные и антигеликобактерные препараты. У ряда пациентов эффективность антисекреторной терапии определяли методом 24-часовой рН-метрии. Моторно-эвакуаторную функцию желудка и ДПК оценивали рентгенологически.

После завершения послеоперационного лечения в стационаре больным рекомендовали наблюдение гастроэнтеролога в амбулаторных условиях, возлагая надежды на оценку эрадикации *H. pylori* и эффективность антисекреторной терапии в ближайший послеоперационный период. Помимо соблюдения диеты и режима, пациентам назначали курс поддерживающей противоязвенной терапии длительностью 4–6 нед, а затем противорецидивное лечение.

В отдаленные сроки оценку результатов операции проводили с помощью критериев Visick и специфической для гастроэнтерологии шкалы *индекса качества жизни* (ИКЖ) DDQ-15, разработанной в медицинском университете Южной Каролины (США). Среднее значение ИКЖ $4,4 \pm 0,2$ соответствует качеству жизни здорового человека. Индекс DDQ-15 равен среднему значению ответов на 15 вопросов и может принимать значения от 1,00 до 5,00, что соответствует плохому и отличному качеству жизни.

Результаты исследования и их обсуждение

В обсуждаемой группе больных сложностей для постановки диагноза не было. Тем не менее при обзорном рентгенологическом исследовании «свободный газ» в брюшной полости был обнаружен только у 109 (63,4%) пациентов, у остальных этот характерный признак отсутствовал.

При ЭГДС прямые признаки перфорации выявлены у 165 (92,8%) больных, косвенные — у 12 (7,2%). Усиление болей и появление нарастающего пневмоперитонеума подтвердили наличие перфорации у 9 пациентов. У 3 человек пневмоперитонеум пришлось подтвердить обзорной рентгенографией брюшной полости.

Эндоскопическую pH-метрию выполнили у 42 больных, у 40 (95,2%) из них выявлена гиперацидность и лишь у 2 (4,8%) — нормацидность.

Диагностику *H. pylori* морфологическим методом провели у 91 (52,9%) пациента, при этом только у 7 (7,7%) тест был отрицательным.

По данным лапароскопической ревизии брюшной полости у 55 (33%) больных имелся распространенный перитонит, у 117 (67%) — местный. Выпот носил серозно-фибринозный характер. У 2 (1,1%) пациентов с разлитым перитонитом через сутки выполнены запрограммированные санационные релапароскопии, при которых констатирована положительная динамика и дальнейших санаций не потребовалось. Результаты посевов из брюшной полости были следующими: у 11% больных микроорганизмы не найдены, у 24% выявлен *Candida spp.*, у 65% — сочетание *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *E. coli*. Степень контаминации микроорганизмов в 1 мл экссудата не превышала 10^3 – 10^4 микробных тел.

Продолжительность ЛСК-ушивания в среднем достигала 94 ± 24 мин. На этапе освоения техники операции она была большей, а в последние годы составляет 40–60 мин. Интраоперационное осложнение отмечено в одном (0,6%) случае, пришедшемся на время освоения методики. После завершения наложения швов на язву была потеряна игла в брюшной полости. После уточнения локализации иглы методом компьютерной томо-

графии была выполнена релапароскопия и игла успешно извлечена.

После операции только 2 (1,2%) пациента лечились в отделении интенсивной терапии в связи с разлитым перитонитом перед санационной релапароскопией. В целом непосредственный послеоперационный период при ЛСК-ушивании выгодно отличался: болевой синдром был невыраженным, наркотических анальгетиков не требовалось, к концу суток большинству больных назначали палатный режим, активность быстро восстанавливалась и к пероральному питанию переходили к 3-м суткам после вмешательства.

Осложнения раннего послеоперационного периода наблюдались у 4 (2,3%) больных: у 2 отмечена несостоятельность ушитой язвы, проявившаяся на 2-е сутки после операции, что потребовало выполнения лапаротомии и повторного ушивания, у одного пациента на 7-е сутки обнаружен поддиафрагмальный абсцесс, который успешно излечен дренированием под контролем УЗИ, еще у одного послеоперационный период осложнился перфорацией острой язвы подвздошной кишки, происхождение которой можно связать с техническими ошибками выполнения вмешательства. В последнем случае также потребовалась повторная операция. Все указанные больные выздоровели. Других каких-либо осложнений и летальных исходов не было.

Рентгенологическое исследование пищевода, желудка и ДПК выполняли на 8–9-е сутки послеоперационного периода у 137 (79,7%) пациентов. Замедление эвакуации контрастного вещества до 6 ч без клинических проявлений гастростаза, вызванное воспалительным процессом в области ушитой язвы, выявлено у 10 (7,3%).

Среднее время пребывания больных после операции составило $10,3 \pm 2,0$ дня, что было связано с их обследованием.

В ближайшие сроки (2–3 мес) обследованы только 22 человека (13%), остальные на прием не явились, что свидетельствовало о характере отношения к своему здоровью у данного контингента больных. Жалоб в этой группе не отмечено. Все пациенты приступили к труду через 2–4 нед. У 88% определена гипоацидность, у 50% — отсутствие эрадикации.

В отдаленные сроки (свыше 2 лет) обследованы 42 больных (24,4%): от 2 до 5 лет — 17 (40,5%), от 5 до 10 лет — 25 (59,5%). Плохой результат (Visick 4) был связан с рецидивом язвы у 3 (7,1%) пациентов. Данные больные обследованы через 8 лет после операции. Жалоб у них не было, рецидив носил бессимптомный характер. После операции они не получали терапию и не обследовались. У всех выявлены гиперацидность и *H. pylori*. Тем не менее ИКЖ соответствовал уровню здорового человека — 4,6 балла.

Удовлетворительные результаты (Visick 3) отмечены у 8 (19%) пациентов (рефлюкс-эзофагит на фоне хиатальной грыжи у 2 и эрозивный гастродуоденит у 6). У 4 из этих больных имелись жалобы на боль в эпигастральной области и изжогу, у остальных клинические проявления отсутствовали. Систематическое обследование проводилось только у 2 пациентов под наблюдением гастроэнтеролога, остальные больные за медицинской помощью не обращались. У 7 (87,5%) пациентов выявлена гиперацидность, у одного — нормацидность. У 75% больных найден *H. pylori*. В этой группе ИКЖ был самым низким — 4,4 балла.

У 31 (73,8%) больных, обследованных в отдаленные сроки, получены хорошие и отличные (Visick 1 и 2) результаты. Эти пациенты не предъявляли жалоб. При ЭГДС у них выявлены незначительные воспалительные изменения слизистой оболочки желудка и/или ДПК. У 13 человек при ЭГДС обнаружены небольшие аксиальные хиатальные грыжи без явлений гастроэзофагеального рефлюкса. Немногим меньше чем у половины из них (49%) была определена нормацидность, у остальных — гиперацидность. *H. pylori* выявлен у 26 (83,8%) пациентов. ИКЖ соответствовал таковому у здоровых лиц — 4,5 балла.

Выводы

Непосредственные результаты лапароскопического ушивания перфоративных дуоденальных язв свидетельствуют об эффективной ликвидации жизнеопасного осложнения заболевания. Осложнения, возникшие в непосредственный послеоперационный период, относятся к этапу освоения методики. Послеоперационный период имеет весьма выгодные преимущества перед лапаротомным ушиванием.

В ходе обследования относительно небольшой группы больных в отдаленные сроки в 74% случаев получены хорошие и отличные результаты, в 7% имелся рецидив. Считаем, что такие показатели в большей степени связаны со строгим отбором больных к данной операции нежели с проведенным лечением в послеоперационный период. По ряду причин послеоперационное обследование и лечение (профилактика рецидива) были неадекватными по отношению к требованиям современной гастроэнтерологии. Мы возлагаем серьезные надежды на противоязвенную терапию, организованную в строгой преемственности между хирургом и гастроэнтерологом поликлиники, которую планируется реализовать в отечественном здравоохранении.

Список литературы

- Афендулов С.А., Журавлев Г.Ю. Хирургическое лечение больных язвенной болезнью. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 336 с.
- Бронштейн П.Г., Сажин В.П., Климов Д.Е., Шляхова М.А. Выбор способа лапароскопического вмешательства при прободной пилородуоденальной язве // Эндоскопическая хирургия. — 2005. — № 2. — С. 17–20.
- Гуляев А.А., Пахомова Г.В., Ярцев П.А. и др. Опыт лечения больных с перфоративными пилородуоденальными язвами // Эндоскопическая хирургия. — 2005. — № 2. — С. 21–24.
- Ермолов А.С. О состоянии экстренной хирургической помощи при острых заболеваниях органов брюшной полости в Москве за 1997–2006 гг. // Протокол заседания Московского общества хирургов № 2606, 2007 г.
- Лобанков В.М. Медико-социальные аспекты хирургического лечения больных язвенной болезнью в Беларуси (Клинико-эпидемиологическое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, 2007. — С. 3–5.
- Панцырев Ю.М., Михалев А.И., Федоров Е.Д. Хирургическое лечение прободных и кровоточащих гастродуоденальных язв // Хирургия. — 2003. — № 3. — С. 43–49.
- Приказ № 539 Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 25.08.2005 г. «О мерах по совершенствованию организации гастроэнтерологической помощи населению Российской Федерации».
- Резолюция Всероссийской конференции хирургов «Современные проблемы экстренного и планового хирургического лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки» (25–26 сентября 2003 г., Саратов) // Хирургия. — 2004. — № 3. — С. 86.
- Рекомендации по диагностике *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью и методам их лечения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1998. — Т. 8, № 1. — С. 105–107.
- Рухляда Н.В., Назаров В.Е., Ермолаев И.А. Диагностика и лечение язвенной болезни, осложненной стенозом. — СПб: ДЕАН, 2006. — 240 с.
- Синенченко Г.И. и др. Сочетанные осложнения язвы двенадцатиперстной кишки. — СПб: Фолиант, 2007. — 192 с.
- Goldacre M.J. et al. Inflammatory bowel disease, peptic ulcer and diverticular disease as certified causes of death in an English population 1979–2003 // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 20, N 2. — P. 96–103.
- Kang J.Y., Elders A., Majeed A. et al. Recent trends in hospital admissions and mortality rates for peptic ulcer in Scotland 1982–2002 // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 24, N 1. — P. 65–79.
- Louw J. Peptic ulcer disease // Lippincott Williams Wilkins. — 2006. — Vol. 22, N 6. — P. 607–611.
- Ng C., Busuttil A. Acute abdomen as a cause of death in sudden, unexpected deaths in the elderly // Scott. Med. J. — 2007. — Vol. 52, N 1. — P. 20–23.
- Ng E., Lam Y., Sung J. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents recurrence of ulcer after simple closure of duodenal ulcer perforation: randomized controlled trial // Ann. Surg. — 2000. — Vol. 231. — P. 153–158.
- Siu W. et al. Laparoscopic repair for perforated peptic ulcer: A randomized controlled trial // Ann. Surg. — 2002. — Vol. 235, N 3. — P. 313–319.
- Smith B. et al. Emerging trends in peptic ulcer disease and damage control surgery in the *H. pylori* era // Am. Surg. — 2005. — Vol. 71, N 9. — P. 797–801.
- Sonnenberg A. Causes underlying the birth-cohort phenomenon of peptic ulcer: analysis of mortality data 1911–2000, England and Wales // Int. J. Epidemiol. — 2006. — Vol. 35, N 4. — P. 1090–1097.
- Thors H. et al. Trends in peptic ulcer morbidity and mortality in Iceland // J. Clin. Epidemiol. — 2002. — Vol. 55, N 7. — P. 681–686.

УДК 612.33.14.46

Влияние некоторых олигопептидов на иммунные структуры лимфоидных бляшек тонкой кишки

(Экспериментальное исследование)

А.А. Бахмет

(Кафедра анатомии человека Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова)

Effect of some oligopeptides on immune structures of lymph follicles of small intestine (experimental study)

A.A. Bakhmet

Цель исследования. Изучить строение функционально активных зон лимфоидных бляшек тонкой кишки, их клеточный состав и цитоархитектонику, содержание форменных элементов периферической крови в условиях *эмоционального стресса* (ЭС), а также после предварительного введения в организм пептида, вызывающего *дельта-сон* (ПВДС) и семакса (синтетического аналога АКТГ 4-10).

Материал и методы. Исследованы микрофотография лимфоидных бляшек тонкой кишки и мазки периферической крови 104 крыс линии Вистар (экспериментальных и контрольных групп) с различным типом индивидуальной устойчивости к воздействию стресса. Предварительно применялся тест «Открытое поле», позволяющий разделить животных в отношении их устойчивости к стрессорным воздействиям. Крысы были забиты методом декапитации через 1 ч после воздействия ЭС. Микроскопическая анатомия функционально активных зон лимфоидных бляшек тонкой кишки изучалась с помощью современных гистологических и иммуногистохимических методов.

Результаты. Установлено, что введение в организм ПВДС и семакса оказывает стресслимитирующее влияние на макрофаго-пролиферативные и деструктивные процессы в функционально активных зонах селезенки и лимфоидных бляшек тонкой кишки. Содержание малых лимфоцитов в центрах размножения лимфоидных бляшек после 1-часового стрессорного воздействия у устойчивых и предрасположенных экспериментальных крыс снижалось соответственно в 1,2 и 1,4 раза по сравнению с результатами контрольных групп. У стрессоустойчивых крыс в центрах размножения лимфоидных

Aim of investigation. To study a structure of functionally active zones of lymph patches of small intestine, their cellular composition and cytoarchitectonics, contents of peripheral blood units in a state of *emotional stress* (ES), and also after preliminary injection of *delta-sleep inducing peptide* (DSIP) and semax (ACTH 4–10 synthetic analogue).

Stuff and methods. The microtopography of lymph patches of small intestine and smears of peripheral blood of 104 Wistar rats (experimental and control groups) with various types of individual stress resistance were studied. The «open field» test was applied preliminarily, that allowed to divide animals according to resistance to stressful stimuli. Rats have been killed by decapitation method within 1 h after exposure to ES. Microscopical anatomy of functionally active zones of lymph patches of small intestine was studied by modern and immunohistochemical methods.

Results. It was revealed, that injections of DSIP and semax have a stress-limiting action on macrophageal, proliferative and destructive processes in functionally active zones of spleen and lymphoid patches of small intestine. Contents of small lymphocytes at germinal centers of lymphoid patches after 1-hour stress exposure in resistant and predisposed experimental rats dropped respectively 1,2 and 1,4 times in comparison to results in control groups. At stress-resistant rats in germinal centers of small intestine lymphoid patches at injection of semax after 1-hour stress exposure value of this parameter basically did not change and was 58% (57% – in the control group). At the predisposed rats, that experienced ES with preliminary semax injection, contents of small lymphocytes slightly increased in comparison to controls and was equal to 64,8%

бляшек тонкой кишки при введении семакса после 1-часового стрессорного воздействия значение данного показателя практически не изменялось и составляло 58% (в контроле 57%). У предрасположенных крыс, испытывавших ЭС с предварительным введением семакса, содержание малых лимфоцитов несколько возросло по сравнению с контролем и составляло 64,8% (в контроле 60,0%). Введение в организм стресслимитирующих олигопептидов (ПВДС и семакса) способствовало снижению стресс-индуцированного состояния клеток лимфоидного ряда в периферической крови, а также в лимфоидных структурах селезенки и лимфоидных бляшек тонкой кишки.

Выводы. Полученные данные целесообразно учитывать при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, иммунной системы, а также при лечении и профилактике различных стресс-индуцированных состояний. Результаты исследования позволяют оценить компенсаторные возможности органов иммунной системы при воздействии ЭС (например, при эрозиях и стрессовых язвах слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки), а также могут быть полезны в клинической практике гастроэнтеролога, аллерголога, иммунолога. Основываясь на них, можно рекомендовать введение ПВДС и семакса для лечения и профилактики различных стресс-индуцированных состояний.

Ключевые слова: тонкая кишка, стресс, иммунная система, крысы.

(60,0% – in the control group). Injection of stress-limiting oligopeptides (DSIP and semax) promoted decrease of stress-induced changes of lymphoid cells in peripheral blood, and also in lymphoid tissue of spleen and small intestine lymph patches.

Conclusions. Obtained data can be applied at treatment of diseases of gastro-intestinal tract, immune system, and also at treatment and prophylaxis of various stress-related states. Study results allow to estimate compensatory potentials of immune organs at exposure to ES (for example, at erosions and stressful ulcers of gastric and duodenal mucosa), and also can be helpful in clinical practice of gastroenterologist, allergist, immunologist. Basing on these results, it is possible to recommend application of DSIP and semax for treatment and prophylaxes of various stress-induced states.

Key words: small intestine, stress, immune system, rats.

В последнее время иммунологическим нарушениям как проявлениям реакции на стресс отводится основная патогенетическая роль в развитии сердечно-сосудистых, нервно-психических заболеваний, а также диффузных заболеваний соединительной ткани, желудочно-кишечного тракта и др. [4, 10, 19]. Стрессорные воздействия, обусловленные разнообразными эмоциональными переживаниями, или так называемый «эмоциональный стресс» (ЭС), сопровождают человека на протяжении всей жизни. В связи с этим в научной литературе имеются многочисленные работы, посвященные изучению влияния эмоционального стресса на различные органы иммунной системы [9, 15, 17], на некоторые показатели периферической крови у животных в эксперименте [15, 18].

В исследованиях К.В. Судакова и соавт. было показано, что пептид, вызывающий дельта-сон (ПВДС), принадлежит к регуляторным олигопептидам, обладающим выраженными антистрессорными свойствами. Известно, что инъекция ПВДС способствует выживанию экспериментальных животных в условиях острого эмоционального стресса, улучшает мозговой кровоток, уменьшает стрессорные сосудистые реакции, оказывает антиаритмическое влияние [11, 12]. Семакс (синтетический аналог АКТГ 4-10), обладающий антистрессорным действием, используется в клинической

практике для лечения различных заболеваний центральной нервной системы и как адаптоген для здоровых людей в экстремальных условиях [1]. Однако в современной литературе данных о структурно-функциональных характеристиках микроанатомии и о клеточном составе функционально активных зон органов иммунной системы в условиях стресса, а также при введении ПВДС и семакса у животных с различной стрессоустойчивостью крайне недостаточно. В связи с этим исследование морфологической характеристики иммунных (лимфоидных) структур селезенки, лимфоидных бляшек тонкой кишки и периферической крови у животных с различной индивидуальной стрессоустойчивостью при воздействии эмоционального стресса, введении ПВДС и семакса сохраняет свою актуальность как в теоретическом, так и в практическом отношении.

Целью настоящего исследования явилось изучение строения функционально активных зон лимфоидных бляшек тонкой кишки, их клеточного состава и цитоархитектоники, содержания форменных элементов в периферической крови в условиях эмоционального стресса, а также после предварительного введения в организм ПВДС и семакса.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили препараты селезенки, лимфоидных бляшек тонкой кишки, а также мазки периферической крови 104 крыс весом 280–300 г линии Вистар (экспериментальные и контрольные группы). Предварительно применялся тест «Открытое поле», позволяющий разделить животных в отношении их устойчивости к стрессорным воздействиям [3, 11]. Эксперимент проведен на базе Института физиологии РАМН им. П.К. Анохина в соответствии с приказами Минвуза СССР № 742 от 13.11.1984 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и № 48 от 23.01.1985 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных».

У всех подопытных крыс определяли эмоциональную резистентность по индексу двигательной активности в тесте «Открытое поле» [11]. Животные, показавшие активную двигательную реакцию в данном тесте, были отнесены к прогностически устойчивым, а особи с пассивной двигательной реакцией — к прогностически предрасположенным к эмоциональному стрессу. Контрольную группу составили 11 предрасположенных и 13 устойчивых животных, которые были забиты через 1 ч после внутрибрюшинной инъекции 0,2 мл физиологического раствора.

Были выделены также группы животных (8 устойчивых и 8 предрасположенных к ЭС), которых после внутрибрюшинной инъекции 0,2 мл физиологического раствора на 1 ч помещали в условия острого эмоционального стресса: иммобилизация в тесном «домике» с одновременным стохастическим (апериодическим) надпороговым электрокожным раздражением [3, 11]. Животные этой группы были декапитированы через 1 ч после начала иммобилизации.

Кроме того, выделены группы контрольных животных (8 устойчивых и 8 предрасположенных к ЭС), которым за 1 ч до декапитации внутрибрюшинно вводили растворы ПВДС и семакса. После инъекции аналогичных растворов экспериментальные устойчивые и предрасположенные группы животных также были подвергнуты остро-

му эмоциональному стрессу в течение 1 ч, а затем забиты декапитацией.

Микроскопическая анатомия функционально активных зон лимфоидных бляшек тонкой кишки изучалась на поперечных и продольных срезах толщиной 5–6 мкм, которые окрашивали современными гистологическими (гематоксилином и эозином, гематоксилином по Гайденгайну, ацаном по Гольден Массони), а также иммуногистохимическими методами (с помощью иммунопероксидазного РАР метода с применением моноклональных антител специфичности СД5). Мазки периферической крови окрашивали по Романовскому–Гимзе. Исследование окрашенных гистологических и иммуногистохимических срезов лимфоидных бляшек проводили на светооптическом микроскопе «Биолан» при следующем увеличении: окуляр 10*объектив 8;40;90.

Статистическая обработка полученных данных включала подсчет среднеарифметических показателей абсолютных и относительных величин ($\bar{x}$) и их ошибки (S_x). Достоверность отличий средних величин оценивали методом доверительных интервалов по критерию t -Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение микротопографии лимфоидных бляшек тонкой кишки показало, что через 1 ч после воздействия эмоционального стресса крысы, предрасположенные к нему, в большей степени реагируют на стресс, чем устойчивые. Установлено, что плотность расположения клеточных элементов на единице площади в периартериальных лимфоидных муфтах селезенки крыс, как потенциально устойчивых, так и предрасположенных к стрессу, достоверно ($p < 0,05$) снижалась в 1,2 и 1,6 раза соответственно по сравнению с данными контрольных групп (см. таблицу). Аналогичная реакция так называемого «клеточного опустошения» без признаков распада лимфоцитов наблюдалась рядом авторов в тимусе, лимфатических узлах и селезенке мышей, подвергшихся стрессу, но в более поздние сроки после его воздействия (от 3 ч до 14 дней) [14, 17].

У устойчивых крыс, испытавших эмоциональный стресс с предварительным введением ПВДС,

Плотность расположения клеточных элементов в центрах размножения лимфоидных бляшек тонкой кишки в изучавшихся группах животных ($\bar{x} \pm S_x / \text{min-max}$)

Показатель	Группа животных			
	контроль — устойчивые, $n=11$	устойчивые + стресс, $n=8$	контроль — предрасположенные, $n=13$	предрасположенные + стресс, $n=8$
Плотность расположения клеточных элементов на единице площади (0,017 мм ²)	31,2±3,7 (24–55)	24,3±1,7 (66–75)	28,5±2,5 (23–45)	16,8±1,5 (18–63)

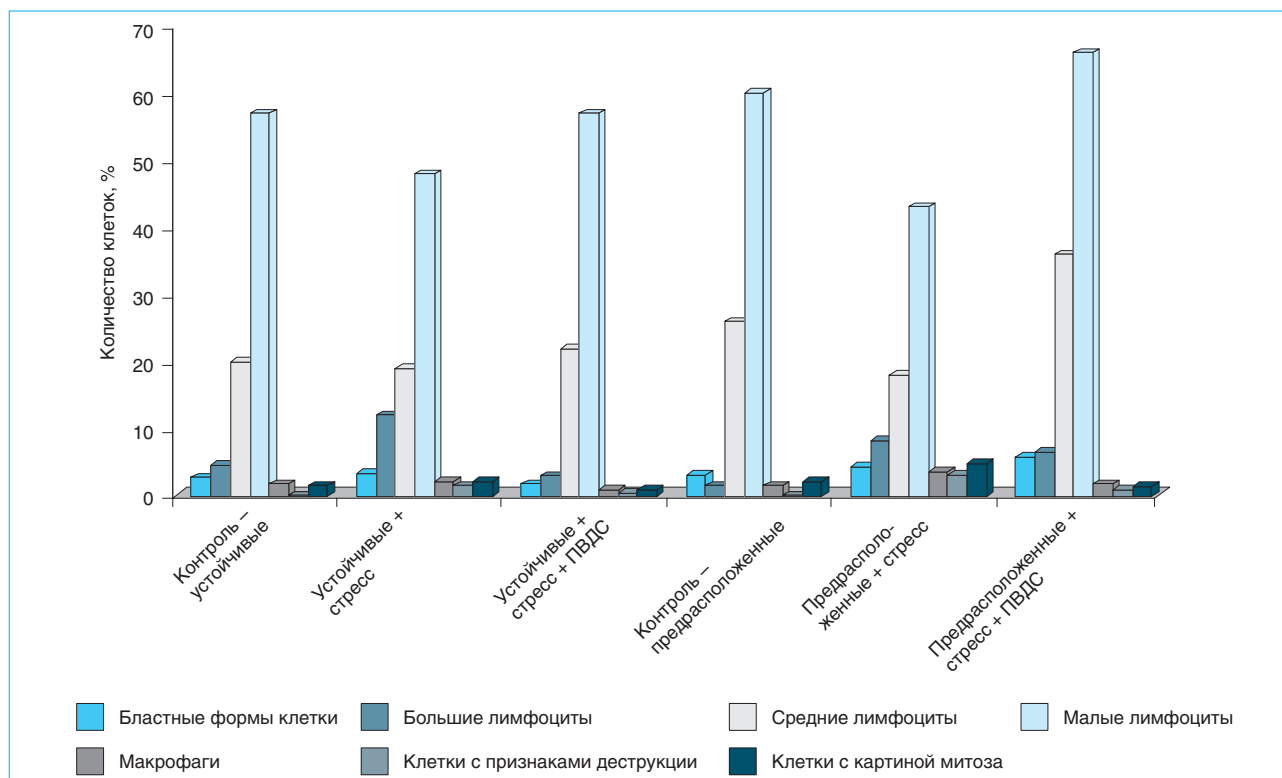


Рис. 1. Относительное содержание некоторых клеток в центрах размножения лимфоидных бляшек тонкой кишки крыс, устойчивых и предрасположенных к эмоциональному стрессу, с предварительным введением ПВДС (DSIP), %

значение рассматриваемого показателя практически не изменялось по сравнению с контролем и составило 29,5% (в контроле 31,2%). У предрасположенных крыс в тех же условиях произошло его снижение всего до 23,8% (в контроле 28,5%). Подобная реакция наблюдалась и при стрессорном воздействии с предварительным введением в организм животных семакса. Так, у устойчивых крыс значение данного показателя составляло 27,6% (в контроле 31,2%), у предрасположенных оно снизилось до 26,8% (в контроле 28,5%).

Исследование микрофотографии иммунных (лимфоидных) образований тонкой кишки показало, что введение в организм ПВДС и семакса ингибирует макрофаго-пролиферативные и деструктивные процессы в функционально активных зонах лимфоидных бляшек тонкой кишки как у устойчивых, так и у предрасположенных экспериментальных групп животных. При изучении клеточного состава центров размножения лимфоидных бляшек установлено, что через 1 ч после воздействия стрессора содержание малых лимфоцитов в центрах размножения лимфоидных узелков лимфоидных бляшек у прогностически устойчивых и у предрасположенных крыс снижалось соответственно до 48% (в контроле 57%) и до 43% (в контроле 60%) – рис. 1. Выявлено увеличение числа клеток с картиной деструкции от единичных на отдельных препаратах до 1,5 и 3,2%

соответственно по сравнению с контролем. За счет увеличения деструктивных процессов отмечался рост числа макрофагов до 2,2% (в контроле 1,8%) и до 3,6% (в контроле 1,6%). Аналогичная морфологическая картина (увеличение количества макрофагов и клеток с картиной деструкции) в ответ на воздействие эмоционального стресса наблюдалась в лимфоидных узелках с центрами размножения в стенке трахеи [5].

Процентное содержание клеток с картиной митозов у устойчивых и предрасположенных крыс через 1 ч после стрессорного воздействия возрастало в центрах размножения лимфоидных бляшек до 3,2% (в контроле 1,6%) и до 4,8% (в контроле 2,2%) соответственно.

Как известно, в механизмах устойчивости к эмоциональному стрессу участвуют регуляторные пептиды мозга [11, 12, 20]. Доказано, что ПВДС и семакс обладают выраженным антистрессорным действием [1, 12, 13]. У предрасположенных к стрессу крыс в центрах размножения лимфоидных бляшек тонкой кишки после 1-часового стрессорного воздействия с предварительным введением ПВДС наблюдалось увеличение количества бластных форм клеток до 5,8% (в контроле 3,2%), больших лимфоцитов – до 6,5% (в контроле 1,5%), средних – до 36% (в контроле 26%) и малых лимфоцитов – до 66% (в контроле 60%). Без предварительного введения ПВДС в указан-

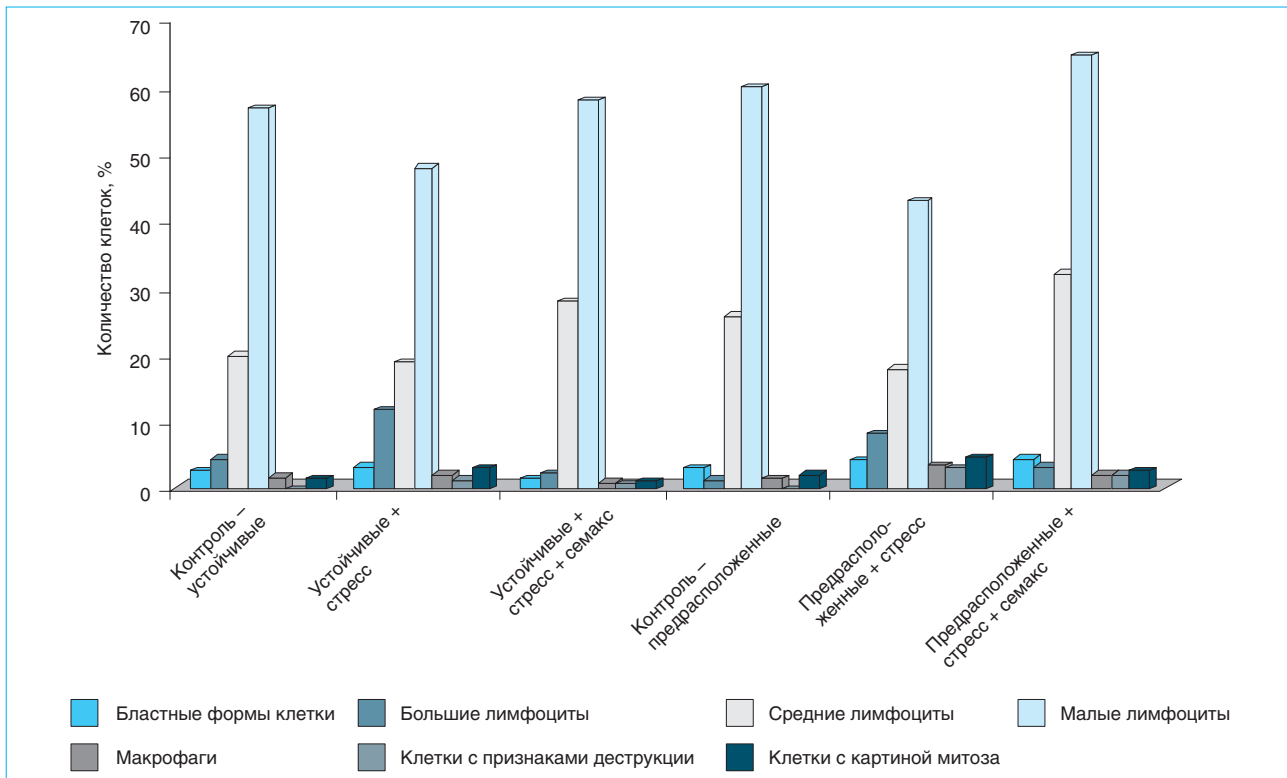


Рис. 2. Относительное содержание некоторых клеток в центрах размножения лимфоидных бляшек тонкой кишки крыс, устойчивых и предрасположенных к эмоциональному стрессу, с предварительным введением семакса (semax), %

ных центрах отмечалось некоторое уменьшение содержания малых и средних лимфоцитов по сравнению с данными контрольных групп.

У предрасположенных к стрессу крыс в центрах размножения лимфоидных бляшек тонкой кишки при введении семакса после 1-часового стрессорного воздействия наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение количества бластных форм клеток до 4,6% (в контроле 3,2%), больших лимфоцитов — до 3,5% (в контроле 1,5%), средних — до 32,3% (в контроле 26%) и малых лимфоцитов — до 64,8 (в контроле 60%). У стрессоустойчивых крыс выявлялась некоторая тенденция к снижению бластных форм клеток — до 1,6% (в контроле 2,8%), больших лимфоцитов — до 2,5% (в контроле 4,6%) — рис. 2. Содержание средних и малых лимфоцитов практически оставалось неизменным по сравнению с контрольной группой животных. Без предварительного введения семакса в центрах размножения лимфоидных бляшек тонкой кишки экспериментальных животных обнаруживалось некоторое уменьшение содержания клеточных элементов, указанных выше, по сравнению с контрольными показателями.

При изучении особенностей ранней реакции периферической крови на стрессорное воздействие спустя 1 ч выявлены лимфоцитопения и нейтрофильный лейкоцитоз по сравнению с данными соответствующих контрольных групп (рис. 3 и 4). Найденные отклонения согласуются с наблюде-

ниями ряда авторов [15, 16], отметивших аналогичные изменения, но в более отдаленные сроки после воздействия эмоционального стресса.

В периферической крови у крыс (как прогностически устойчивых, так и предрасположенных к ЭС) при предварительном введении ПВДС и семакса не наблюдалось лимфоцитопении и нейтрофильного лейкоцитоза по сравнению с группами крыс, испытывавших ЭС без предварительного введения этих стресспротективных олигопептидов. Так, содержание лимфоцитов после воздействия стресса с предварительным введением ПВДС у устойчивых крыс достоверно ($p < 0,05$) увеличивалось до 88,4% (в контроле 83%) — см. рис. 3. У предрасположенных крыс, испытывавших ЭС с предварительным введением ПВДС, значение данного показателя практически не изменилось и составило 86,2% (в контроле 89%). Уровень сегментоядерных нейтрофилов у этих животных также достоверно ($p < 0,05$) снизился до 3,2% (в контроле 11%). У предрасположенных крыс при тех же условиях значение данного показателя возросло незначительно — до 6,6% (в контроле 4%).

У устойчивых и предрасположенных крыс, испытывавших ЭС с предварительным введением семакса, количество лимфоцитов в периферической крови возросло до 90,3 и 91% соответственно (в контроле 83 и 89%) по сравнению с данными контрольной группы — см. рис. 4. Содержание

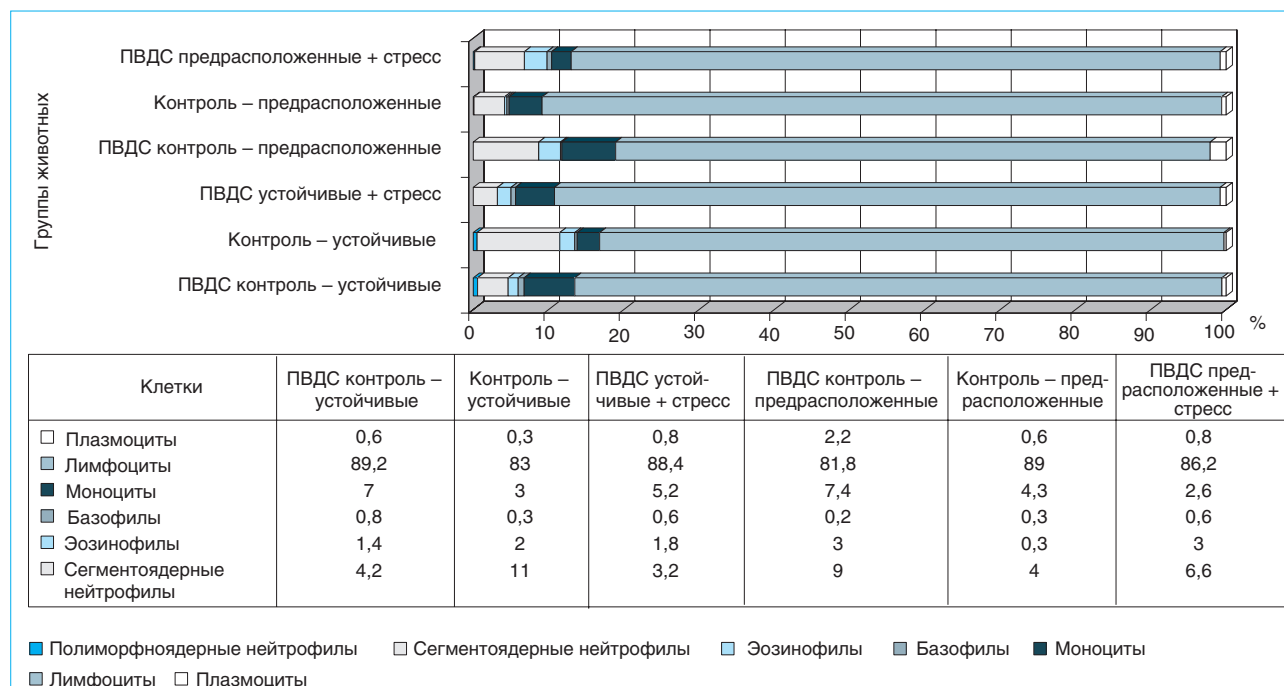


Рис. 3. Относительное содержание клеток периферической крови крыс линии Вистар с предварительным введением ПВДС (DSIP), %

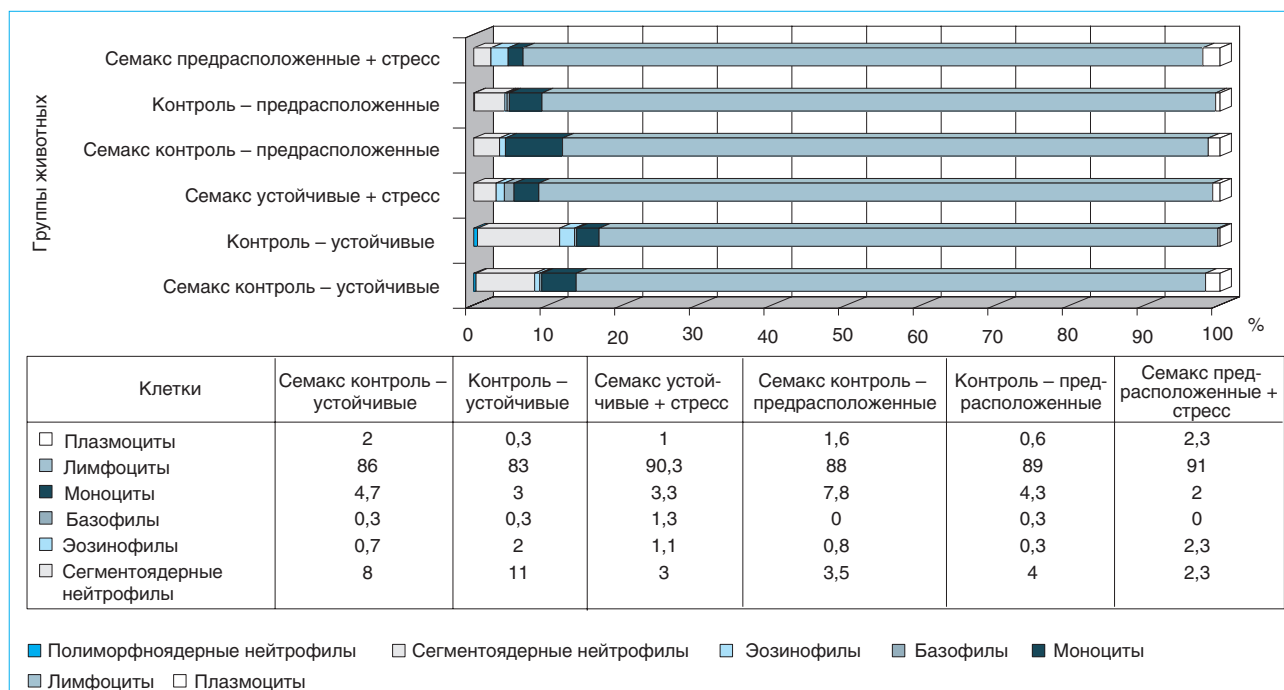


Рис. 4. Относительное содержание клеток периферической крови крыс линии Вистар с предварительным введением семакса (semax), %

сегментоядерных нейтрофилов снизилось до 3 и 2,3% (в контроле 11 и 4%).

Материалы нашего экспериментального исследования согласуются с результатами многих авторов, которые доказали, что органы иммунной системы вместе с иммунокомпетентными клетками крови способны очень быстро и тонко реагировать на изменения условий внешней среды [2, 5–8].

Выводы

Введение в организм ПВДС и семакса оказывает стресслимитирующее воздействие на макрофаго-пролиферативные и деструктивные процессы в функционально активных зонах селезенки и лимфоидных бляшек тонкой кишки. Их применение способствует снижению стресс-индуцированного

состояния клеток лимфоидного ряда в периферической крови, а также в лимфоидных структурах селезенки и лимфоидных бляшек тонкой кишки. Предрасположенные к эмоциональному стрессу крысы в большей степени реагируют на стрессорное воздействие, чем устойчивые животные.

Полученные данные позволяют оценить компенсаторные возможности органов иммунной системы при воздействии эмоционального стресса (например, при эрозиях и язвах желудка и кишечника), а также могут быть полезны в дальнейшем в практической деятельности (гастроэнтерологов, аллергологов, иммунологов) при оценке взаимосвязи иммунных механизмов с клиническими проявлениями различных заболеваний для разработки соответствующей лечебной тактики.

Опираясь на результаты экспериментальных исследований, мы полагаем, что можно рекомендовать введение ПВДС и семакса для лечения и профилактики стресс-индуцированных состояний

в качестве антистрессорного протектора при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (в частности, эрозий и язв).

Проведенные эксперименты продемонстрировали, что применение ПВДС и семакса снимает отрицательное действие перенесенного эмоционального стресса на лимфоидные структуры тонкой кишки, что, безусловно, может предотвратить негативные последствия при развитии указанных заболеваний.

Таким образом, антистрессорные препараты ПВДС и семакс, восполняя возникающий в организме дефицит эндогенных нейротропных факторов, могут облегчать течение изъязвлений слизистой оболочки и рекомендуются в качестве профилактического средства при наличии факторов риска развития заболеваний желудочно-кишечного тракта (тонкой кишки), а также для лечения данных заболеваний.

Список литературы

1. Ашмарин И.П., Незавибадько В.Н., Мясоедов Н.Ф. и др. Ноотропный аналог адренокортикотропина 4-10-семакс // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. — 1997. — Т. 47, вып. 2. — С. 420–430.
2. Клиническая иммунология и аллергология: В 3 т. — Т. 1: Пер. с нем. / Под ред. Л. Йегера. — М.: Медицина, 1990.
3. Коплик Е.В., Салиева Р.М., Горбунова А.В. Тест «открытого поля» как прогностический критерий устойчивости к эмоциональному стрессу крыс линии Вистар // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. — 1995. — Т. 45. — С. 775–781.
4. Куртяну Б.Н., Шептулин А.А. Язвы желудка. — Кишинев: Штиинца, 1990.
5. Морозова Е.В., Ерофеева Л.М., Коплик Е.В. Морфология и цитоархитектоника лимфоидных образований в стенках трахеи у крыс с различной восприимчивостью к эмоциональному стрессу // Вестн. новых мед. технологий. — 2007. — Т. 10, № 1. — С. 29–32.
6. Петров Р.В. Иммунология. — М.: Медицина, 1987.
7. Рабсон А., Ройт А., Делз П. Основы медицинской иммунологии: Пер. с англ. — М.: Мир, 2006.
8. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. — М.: Джангар, 2000.
9. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека. — М.: Медицина, 1996.
10. Серов В.В., Томилина И.В., Судаков К.В. Морфофункциональная характеристика соединительной ткани при эмоциональном стрессе у крыс Август и Вистар // Бюлл. эксп. биол. мед. — 1995. — Т. 119, № 6. — С. 571–573.
11. Судаков К.В. Индивидуальная устойчивость к эмоциональному стрессу. — М.: Горизонт, 1998.
12. Судаков К.В., Коплик Е.В., Ведяев Д.Ф. и др. Пептид дельта-сна как фактор, повышающий устойчивость животных к эмоциональному стрессу // ДАН СССР. — 1982. — Т. 267, № 1. — С. 230–233.
13. Умрюхин П.Е., Судаков К.В. Пептид, вызывающий дельта-сон, в механизмах устойчивости к эмоциональному стрессу: молекулярно-клеточный аспект // Тез. докл. конгресса «Прогрессивные научные технологии для здоровья человека». Кара-Дат 8–9 июня 2003 г. — С. 221–222.
14. Dominguez-Gerpe L., Rey-Mendez M. Alterations induced by chronic stress in lymphocyte subsets of blood and primary and secondary immune organs of mice // BMC Immunol. — 2001. — Vol. 2, N 1. — P. 7.
15. Dominguez-Gerpe L., Rey-Mendez M. Modulation of stress-induced murine lymphoid tissue involution by age, sex and strain: role of bone marrow // Mech. Ageing Dev. — 1998. — Vol. 104, N 2. — P. 195–205.
16. Fleshner M., Nguyen K.T., Cotter C.S. et al. Acute stressor exposure both suppresses acquired immunity and potentiates innate immunity // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 275, N 3. — P. 870–878.
17. Fukui Y., Sudo N., Yu X.N. et al. The restraint stress-induced reduction in lymphocyte cell number in lymphoid organs correlates with the suppression of in vivo antibody production // J. Neuroimmunol. — 1997. — Vol. 79, N 2. — P. 211–217.
18. Kim H., Shin M.S., Kim S.S. et al. Modulation of immune responses by treadmill exercise in Sprague-Dawley rats // J. Sports Med. Phys. Fitness. — 2003. — Vol. 43, N 1. — P. 99–104.
19. Rosh P.J. Stress, the immune system and psychiatry. — New-York, 1995.
20. Saravia F., Padros M.R., Ase A. et al. Differential response to a stress stimulus of proenkephalin peptide content in immune cells of naive and chronically stressed rats // Neuropeptides. — 1998. — Vol. 32, N 4. — P. 351–359.

УДК 616.34-007.272-07:616.341-091

Морфофункциональная оценка тонкой кишки при механической непроходимости кишечника

Ю.М. Галеев¹, Ю.Б. Лишманов², К.А. Апарцин^{1,3}, М.В. Попов¹, О.В. Салато¹,
Е.В. Коваль¹, С.А. Лепехова¹, О.А. Гольдберг¹

¹Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН, Иркутск,

²Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН,

³Кафедра госпитальной хирургии Иркутского государственного медицинского университета)

Morphofunctional assessment of small bowel at mechanical obstruction of intestine

Yu.M. Galeev, Yu.B. Lishmanov, K.A. Apartsin, M.V. Popov, O.V. Salato,
Ye.V. Koval, S.A. Lepekhova, O.A. Goldberg

Цель исследования. В эксперименте исследовать проницаемость кишечной трубки для облигатной кишечной микрофлоры при развитии повреждений слизистой оболочки тонкой кишки в условиях механической непроходимости кишечника.

Материал и методы. Исследование выполнено на 60 крысах породы Wistar с моделированной странгуляционной и обтурационной тонкокишечной непроходимостью методами динамической и статической сцинтиграфии с применением меченных технецием-99m бактерий *E. coli*, а также методом световой микроскопии.

Результаты. У здоровых животных кишечный барьер не проницаем для бактерий. При странгуляционной непроходимости тонкой кишки бактериальная транслокация развивается с первых минут заболевания. При этом происходит перемещение бактерий из просвета ущемленного отдела кишки в брюшную полость с последующей резорбцией в системный кровоток, а из приводящего отдела – в портальную систему. При обтурационной непроходимости бактериальная транслокация формируется лишь на поздних сроках заболевания и сводится к развитию портальной бактериемии, а затем и системной бактериемии, ассоциированной с несостоятельностью печеночного барьера.

Заключение. Одной из причин развития бактериальной транслокации при механической непроходимости тонкой кишки является структурное повреждение кишечного барьера.

Ключевые слова: кишечная непроходимость, бактериальная транслокация, сцинтиграфия, патоморфологическое исследование.

Aim of investigation. To investigate permeability of the gut for obligate intestinal microflora at small bowel mucosa damage at mechanical obstruction of intestine in experimental setting.

Stuff and methods. Investigation was carried out on 60 Wistar rats with modelled strangulated and obturation small intestinal obstruction by dynamic and static scintigraphy with technetium-99m radiolabeled bacteria *E. coli*, and by light microscopy.

Results. Bacteria can not penetrate intestinal barrier at healthy animals. At a strangulated obstruction of a small bowel bacterial translocation educes from first minutes of disease. Thus bacteria move from lumen of strangulated region of intestine into abdominal cavity with subsequent resorption to systemic blood flow, and from adducting part – into portal system. At obturation obstruction bacterial translocation develops only on the late stage of disease and is limited to development of portal bacteriemia, and then – to systemic bacteriemia associated with incompetence of hepatic barrier.

Conclusion. One of the causes of bacterial translocation at mechanical obstruction of small bowel is structural damage of intestinal barrier.

Key words: ileus, bacterial translocation, scintigraphy, pathomorphologic investigation.

Острая непроходимость кишечника на протяжении многих лет остается одной из самых актуальных и сложных проблем неотложной абдоминальной хирургии. Летальность при кишечной непроходимости достигает 15–50% и не имеет заметной тенденции к снижению [1, 2, 7, 8]. Патогенез полиорганных нарушений при острой непроходимости кишечника прежде всего связан с нарушением барьерной функции кишечной стенки, что приводит к каскаду патофизиологических процессов с последующим формированием инфекционно-токсического синдрома и так называемого «сепсиса кишечного происхождения» [5, 6]. Развитие энтеральной недостаточности сопровождается транслокацией бактерий и резорбцией токсинов из просвета кишечной трубки, несмотря на комплексные подходы к лечению и ликвидацию причины заболевания [8, 9, 10, 12]. В свою очередь, состояние барьерной функции кишечной стенки определяется целостностью ее структуры, которая при острой непроходимости кишечника претерпевает изменения [4].

В связи с этим представляется важным исследовать проницаемость стенки кишки для облигатной кишечной микрофлоры при повреждении слизистой оболочки тонкой кишки в условиях механической непроходимости кишечника.

Материал и методы исследования

Экспериментальное исследование выполнено на 60 крысах породы Wistar, которых содержали в условиях вивария ГУ НЦ ВВХ ВСНЦ СО РАМН (виварий I категории, ветеринарное удостоверение № 18-005304 от 27 октября 2004 г., администрация Иркутской области, управление ветеринарии) при свободном доступе к пище и воде на рационе, соответствующем нормативам ГОСТа. Животные были распределены на 6 групп: группа № 1 ($n=10$) — контрольная — предназначалась для оценки распространения бактерий из просвета кишечника у здоровых животных; группа № 2 ($n=10$) — для исследования транслокации бактерий из ущемленного отдела тонкой кишки при странгуляционной острой непроходимости кишечника в первые 4 ч от момента моделирования заболевания; группа № 3 ($n=10$) — для мониторинга процессов выхода бактерий из отдела тонкой кишки, расположенного выше уровня странгуляции, в первые 4 ч от момента моделирования заболевания; группа № 4 ($n=10$) — для изучения транспорта бактерий из просвета тонкой кишки на ранних сроках обтурационной непроходимости кишечника (стадия острого нарушения кишечного пассажа); группа № 5 ($n=10$) — для анализа распространения бактерий из просвета тонкой кишки в стадии острых расстройств внутривисцеральной кишечной гемодинамики при обтурационной тонкокишечной непроходимости;

группа № 6 ($n=10$) — для исследования проницаемости стенки тонкой кишки для бактерий в терминальной стадии обтурационной тонкокишечной непроходимости (стадия перитонита).

Исследование бактериальной транслокации из просвета тонкой кишки проводили методами динамической и статической сцинтиграфии с применением бактериального радиопрепарата — меченных технецием-99m бактерий *E. coli*.

Бактериальный радиопрепарат готовили следующим образом [3]. Проводили санацию помещения ультрафиолетовым облучением. Затем при комнатной температуре в асептических условиях готовили емкости с питательной средой «агар-агар» объемом по 8 мл. В них высевали культуру *E. coli* и инкубировали при температуре 37 °C в аэробных условиях в течение 48 ч, после чего выполняли смыв культуры 15 мл физиологического раствора в одну пробирку. В полученную бактериальную взвесь вносили $1/8$ стандартного объема флакона реагента «Пирфотех, ^{99m}Tc » в 5,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида и инкубировали в аэробных условиях при температуре 37 °C в течение 1 ч. Затем добавляли радионуклид — технеций-99m в виде 5 мл раствора пертехнетата натрия радиоактивностью 74 МБк (Генератор технеция-99m ГТ-2м, Обнинск, Россия) и продолжали инкубацию еще в течение 1 ч. Взвесь меченых бактериальных клеток очищали от несвязанного радионуклида на рефрижераторной центрифуге CR-412 (Jouan, Франция) при 4000 об/мин, температуре 4 °C в течение 30 мин. По завершении центрифугирования надосадочную жидкость с несвязанным радионуклидом удаляли, а осадок, содержащий меченные технецием-99m бактерии *E. coli*, ресуспендировали в 10 мл изотонического раствора NaCl и повторяли процедуру очистки еще трижды. После каждого этапа очистки проводили радиометрию осадка и надосадочной жидкости с целью количественной оценки содержания несвязанного радионуклида во взвеси меченых бактериальных клеток. На последнем этапе осадок, содержащий меченные технецием-99m бактерии *E. coli*, ресуспендировали в 1 мл физиологического раствора.

Животных оперировали под общим обезболиванием. Странгуляционную кишечную непроходимость моделировали путем перевязки петли тонкой кишки с питающими мезентериальными сосудами, обтурационную тонкокишечную непроходимость — путем пересечения и ушивания тонкой кишки в 10 см от илеоцекального перехода. Для введения бактериального радиопрепарата в просвет кишечника всем животным осуществляли катетеризацию соответствующего отдела тонкой кишки: в группе № 1 — дистального отдела; в группе № 2 — ущемленного отдела; в группе № 3 — отдела, расположенного выше уровня странгуляции; в группах № 4, 5 и 6 — отдела

Степень морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки по С.С. Chiu [11]

Степень	Морфологические изменения
0	Интактная слизистая оболочка
I	Появление субэпителиальных пространств на верхушках ворсин
II	Увеличение субэпителиальных пространств, приводящее к слущиванию эпителия с поверхности ворсинок
III	Более протяженное слущивание эпителия, спускающееся с верхушек на тело ворсинок
IV	Практически полностью лишенные эпителия «голые» ворсинки
V	Дезинтеграция собственной пластинки (lamina propria), кровоизлияния и изъязвления, распространяющиеся в том числе и на глубже лежащие слои

выше уровня обтурации. После введения бактериального радиопрепарата проводили динамическую сцинтиграфию в течение 4 ч при следующих параметрах сбора информации: 240 кадров, 1 кадр — 1 минута, матрица 64×64 пикселя. По завершении исследования выполняли эвтаназию животного путем дробного введения тиопентала натрия. В дальнейшем для обеспечения условий сцинтиграфической визуализации накопления бактериального радиопрепарата в органах забрюшинного пространства осуществляли экстирпацию кишечника и выполняли статическую сцинтиграфию в течение 15 мин в матрицу 128×128 пикселей. При наличии в брюшной полости экссудата проводили его радиометрию, при этом экссудат собирали в стеклянную пробирку, которую помещали под детектор гамма-камеры для регистрации сцинтилляционного счета.

Полученные данные обрабатывали путем визуальной оценки сцинтиграмм, построения кривых «активность—время» с области введения бактериального радиопрепарата, по которым рассчитывали индекс транслокации (ИТ) меченых бактерий из просвета кишечной трубки по следующей формуле:

$$ИТ = \left(1 - \frac{C_t}{C_0 \times k_t}\right) \times 100\%,$$

где C_0 — сцинтилляционный счет с области кишечника в момент начала исследования; C_t — сцинтилляционный счет с области кишечника в момент времени t ; k_t — поправка на распад технеция-99m в момент времени t .

По завершении сцинтиграфии у животных проводили забор участков стенки тонкой кишки для патоморфологического исследования. Препараты фиксировали в 10% нейтральном формалине, парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, гематоксилином и пикрофуксином. Полученные срезы исследовали с применением метода световой микроскопии (микроскоп Olympus CN 20). Для оценки степени морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки использовали классификацию С.С. Chiu и соавт. (см. таблицу) [11].

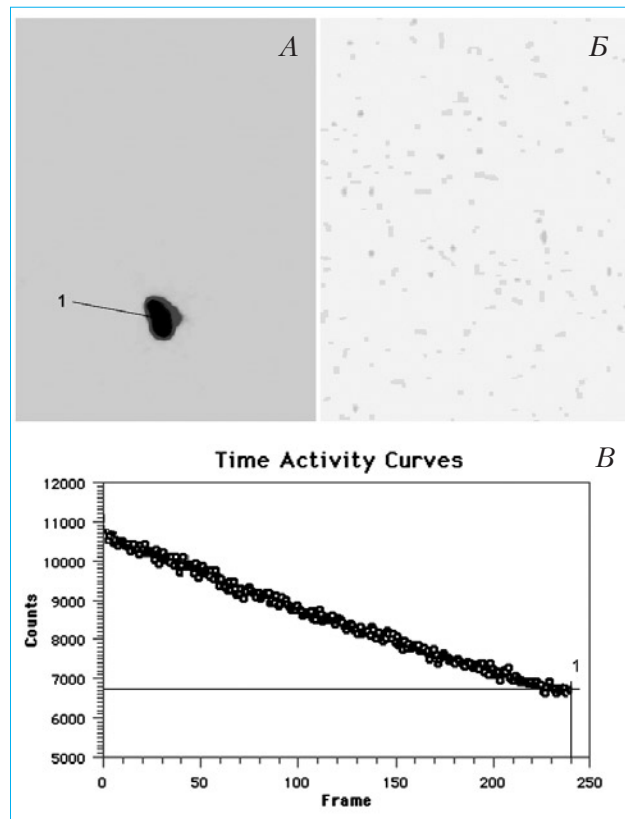


Рис. 1. Результаты исследования бактериальной транслокации из просвета тонкой кишки у здоровых животных

А — динамическая сцинтиграфия: суммационная сцинтиграмма за 4 ч исследования, бактериальный радиопрепарат в кишечнике (1), поступления бактериального радиопрепарата за пределы кишечной трубки не отмечается. Б — статическая сцинтиграмма, полученная после эвтаназии животного и экстирпации кишечника: накопления бактериального радиопрепарата во внутренних органах и мягких тканях не обнаруживается. В — кривая «активность—время» с области введения бактериального радиопрепарата (кишечник): на последней минуте исследования (1) количество импульсов с области введения бактериального радиопрепарата соответствует распаду технеция-99m за 4 ч. Бактериальной транслокации нет

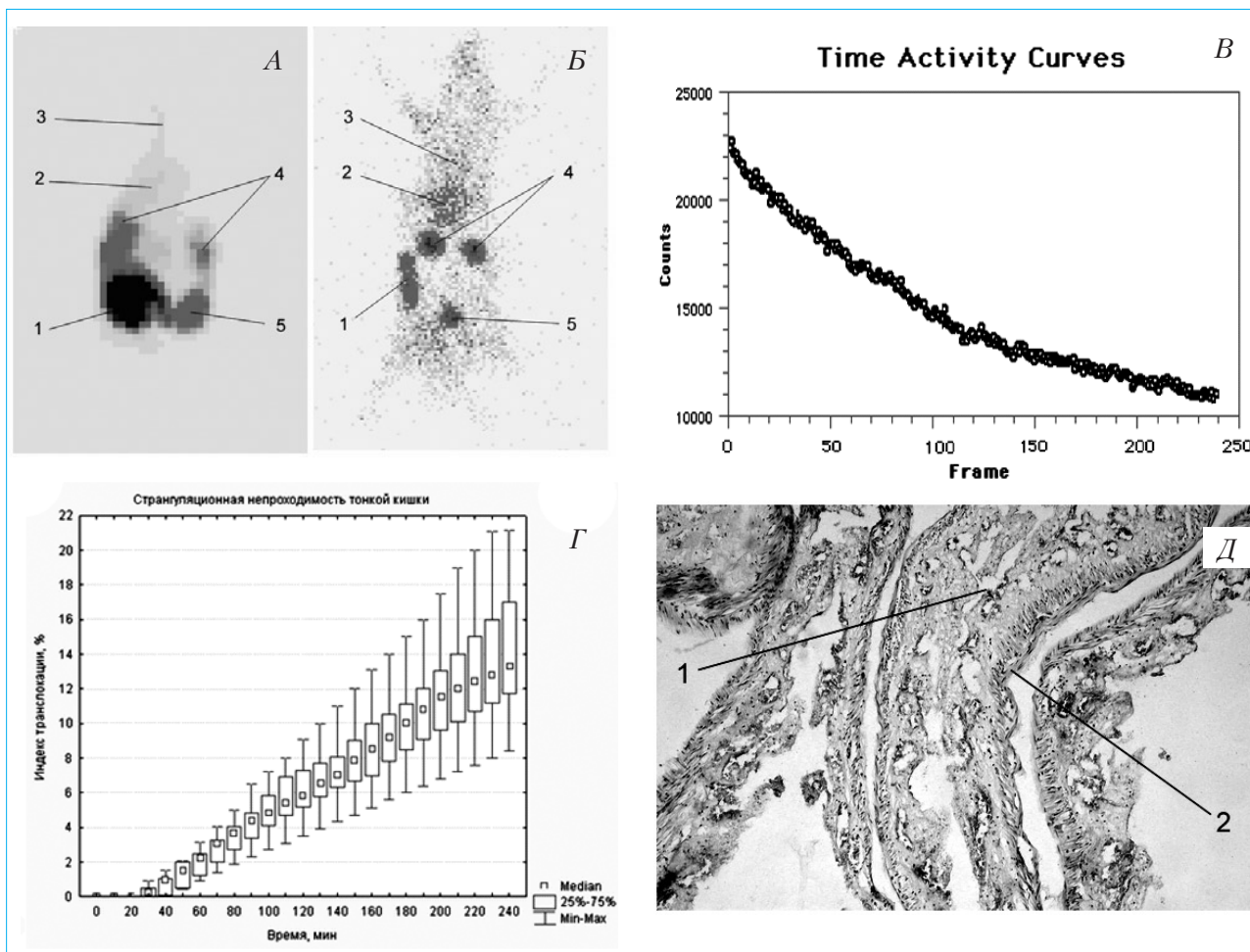


Рис. 2. Результаты исследования бактериальной транслокации из просвета ущемленного отдела тонкой кишки и гистологического исследования кишечной стенки при странгуляционной непроходимости кишечника. А — динамическая сцинтиграфия: суммационная сцинтиграмма за 4 ч исследования, бактериальный радиопрепарат в ущемленной петле тонкой кишки (1), в печени (2), мягких тканях (3), почках (4), мочевом пузыре (5). Б — статическая сцинтиграмма, полученная после эктаназии животного и экстирпации кишечника: накопление бактериального радиопрепарата в париетальной брюшине в месте прилегания ущемленной петли тонкой кишки (1), в печени (2), мягких тканях (3), почках (4), мочевом пузыре (5). В — кривая «активность—время» с области введения бактериального радиопрепарата (ущемленная петля): снижение счета импульсов за счет распада технеция-99m, а также за счет распространения меченых бактерий за пределы кишечной трубки. Г — динамика индекса транслокации за 4 ч исследования. Д — гистологическое исследование (фрагмент стенки ущемленной петли тонкой кишки): некроз слизистой оболочки — кариолиз, цитолиз, сохранены контуры слизистой оболочки. Частично сохранен мышечный слой. 1 — слизистая оболочка, 2 — мышечный слой. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 8$

Определяемое значение представляли в виде медианы с нижним и верхним квартилями. Достоверность различий в группах определяли по критерию Ньюмена—Кейлса. Непараметрическую корреляцию оценивали по методу Спирмена. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Statistica для Windows 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе № 1 при динамической сцинтиграфии в проекции кишечника визуализировался очаг радиоактивности, обусловленный введенным в дистальный отдел тонкой кишки бактериальным

радиопрепаратом. Очагов накопления последнего в других органах не зарегистрировано ни при динамической, ни при статической сцинтиграфии, что свидетельствовало об отсутствии выхода патогена за пределы кишечной трубки. Кривая «активность—время» с области введения бактериального радиопрепарата демонстрировала снижение счета импульсов только за счет распада технеция-99m. Индекс транслокации был равен 0 (рис. 1). При морфологической оценке тонкой кишки отмечалось сохранение всех структур ее стенки, что соответствовало 0 степени изменений слизистой оболочки.

Полученные данные говорят о том, что морфологически неизменная тонкая кишка непроницаема для бактерий *E. coli*.

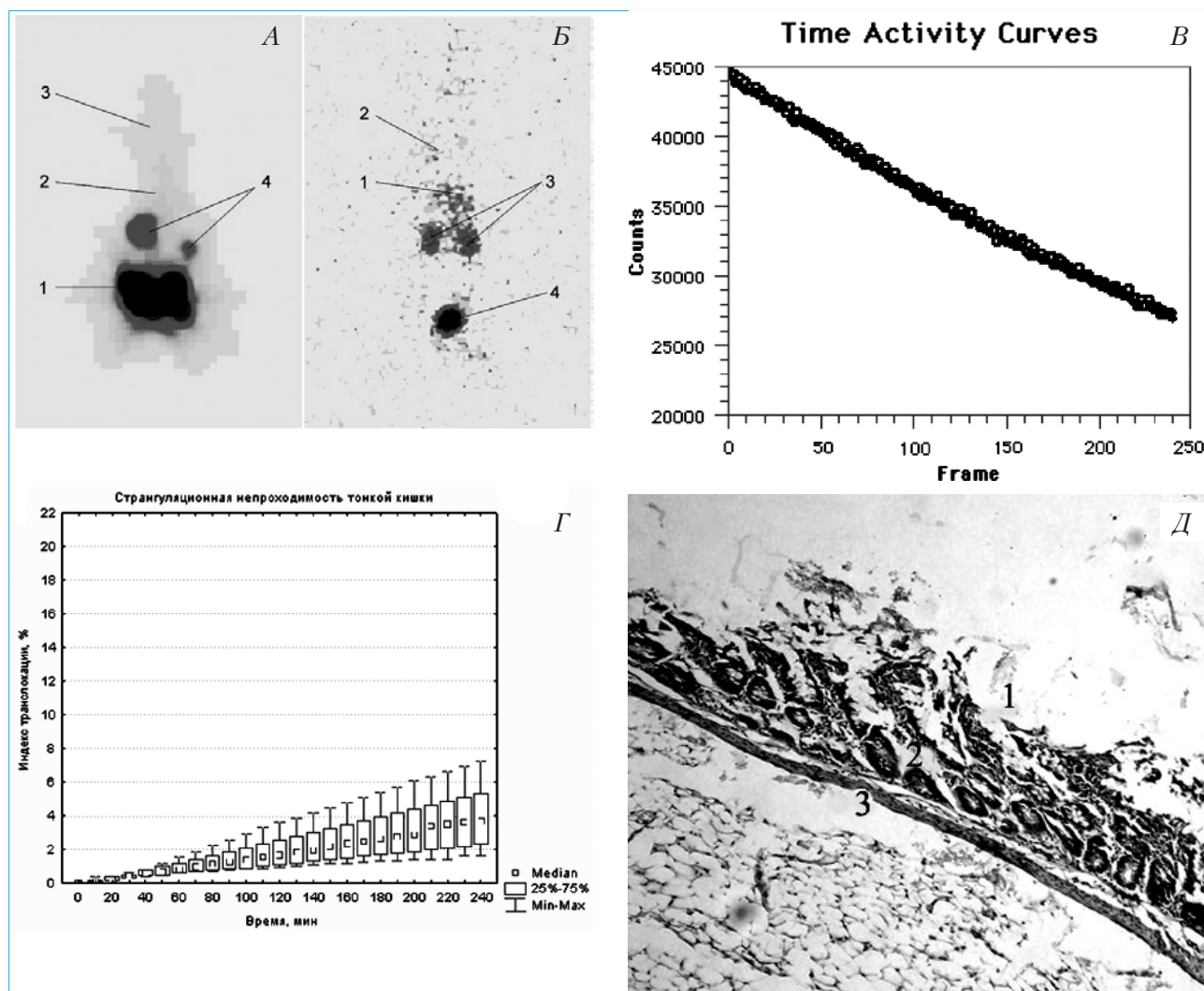


Рис. 3. Результаты исследования бактериальной транслокации из расположенного выше уровня странгуляции отдела тонкой кишки и гистологического исследования кишечной стенки при странгуляционной непроходимости кишечника

А — динамическая сцинтиграфия: суммационная сцинтиграмма за 4 ч исследования, бактериальный радиопрепарат в расположенном выше уровня странгуляции отделе тонкой кишки (1), печени (2), мягких тканях (3), почках (4). **Б** — статическая сцинтиграмма, полученная после эвтаназии животного и экстирпации кишечника: бактериальный радиопрепарат в печени (1), сердце и мягких тканях (2), почках (3), мочевом пузыре (4). **В** — кривая «активность — время» с области введения бактериального радиопрепарата (отдел тонкой кишки, расположенный выше уровня странгуляции): снижение счета импульсов за счет распада технеция-99m, а также за счет распространения меченых бактерий за пределы кишечной трубки. **Г** — динамика индекса транслокации за 4 ч исследования. **Д** — гистологическое исследование (фрагмент стенки отдела тонкой кишки, расположенного выше уровня странгуляции): уменьшение высоты ворсин со слущиванием эпителия с поверхности части ворсин, сохранность крипт. 1 — ворсины слизистой оболочки, 2 — крипты, 3 — мышечный слой. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

В группе № 2 при динамической сцинтиграфии визуализировался очаг радиоактивности в области введения бактериального радиопрепарата (ущемленная петля тонкой кишки). Накопление последнего обнаружено в проекции печени, сердца, почек, мочевого пузыря. Кривая «активность — время» с области введения бактериального радиопрепарата демонстрировала снижение счета импульсов в зоне интереса как за счет распада технеция-99m, так и за счет поступления бактериального радиопрепарата за пределы кишечной

трубки. Индекс транслокации составил 12,7% (9,3–15,3). При проведении статической сцинтиграфии выявлялись очаги радиоактивности в проекции печени, почек, мочевого пузыря, мягких тканей и в области прилегания к париетальной брюшине ущемленной петли тонкой кишки с введенным бактериальным радиопрепаратом (рис. 2). Во всех наблюдениях зарегистрирована радиоактивность в экссудате брюшной полости. Патоморфологическое исследование ущемленной петли тонкой кишки через 4 ч эксперимента

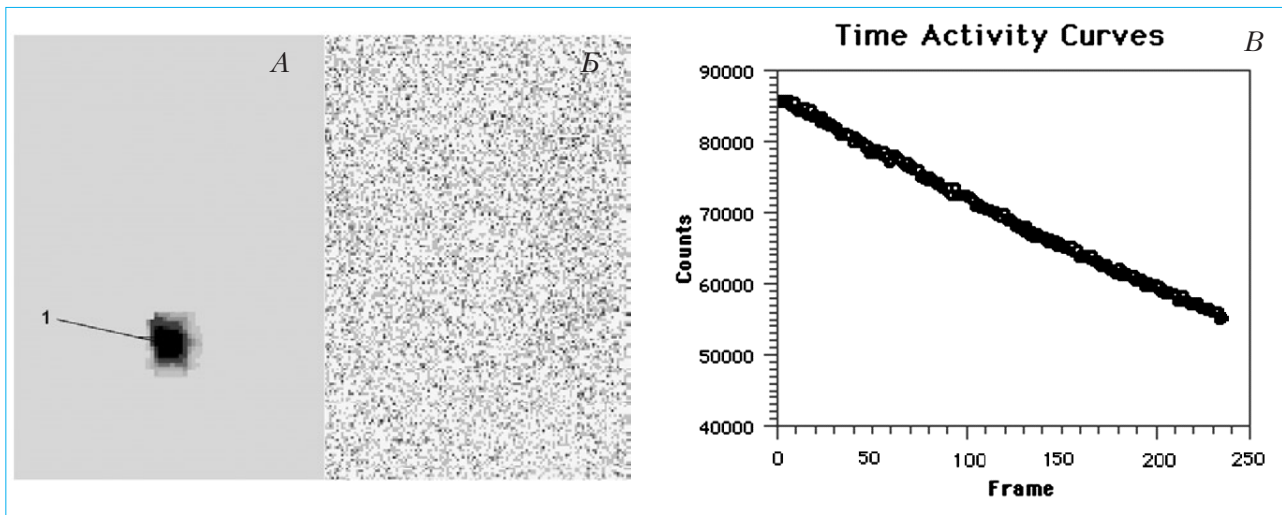


Рис. 4. Результаты исследования бактериальной транслокации из просвета тонкой кишки у животных с обтурационной непроходимостью кишечника в стадии острого нарушения кишечного пассажа

А — динамическая сцинтиграфия: суммационная сцинтиграмма за 4 ч исследования, бактериальный радиопрепарат в кишечнике (1), поступления бактериального радиопрепарата за пределы кишечной трубки не отмечается. Б — статическая сцинтиграмма, полученная после эвтаназии животного и экстирпации кишечника: накопления бактериального радиопрепарата во внутренних органах и мягких тканях не обнаруживается. В — кривая «активность — время» с области введения бактериального радиопрепарата (кишечник): снижение счета импульсов обусловлено распадом технеция-99m. Бактериальной транслокации нет.

выявило мозаичную картину повреждения тканей стенки кишки. Наиболее тяжелые изменения проявлялись некрозом тканей слизистой оболочки, собственной мышечной оболочки слизистой, подслизистой с частичным сохранением строения мышечных слоев стенки тонкой кишки. Это соответствовало V степени изменений слизистой оболочки (см. рис. 2Д).

Обнаруженные отклонения указывают на то, что при странгуляционной острой непроходимости кишечника происходит перемещение бактерий *E. coli* из просвета ишемизированного отдела тонкой кишки в полость брюшины с последующим развитием системной бактериемии за счет перитонеальной резорбции бактерий и их токсинов.

В группе № 3 при динамической сцинтиграфии визуализировался очаг радиоактивности в области введения бактериального радиопрепарата (отдел тонкой кишки выше уровня странгуляции). Накопление бактериального радиопрепарата регистрировалось также в проекции печени, почек, мягких тканей. На кривой «активность — время» с области введения бактериального радиопрепарата отмечалось снижение счета импульсов в зоне интереса, обусловленное, с одной стороны, распадом технеция-99m, с другой — выходом бактериального радиопрепарата за пределы кишечной трубки. Индекс транслокации составил 3,6% (2,3–3,8), что было достоверно ниже по сравнению с индексом транслокации из ущемленного отдела тонкой кишки при странгуляционной непроходимости ($p=0,0003$). При проведении статической сцинтиграфии обнаруживались очаги радиоактивности в проекции печени, сердца, почек, мочевого

пузыря, мягких тканей. Радиоактивности в экссудате брюшной полости не зарегистрировано. При патоморфологическом исследовании тонкой кишки выше уровня странгуляции во всех случаях выявлено истончение мышечного слоя и выраженное уменьшение высоты ворсин. Отмечалось слущивание эпителия с поверхности части ворсин. Указанные проявления свидетельствовали о дилатации кишечной стенки и соответствовали II–III степени морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки (рис. 3).

Сказанное подтверждает, что при странгуляционной непроходимости в расположенном выше уровня странгуляции отделе тонкой кишки также развивается несостоятельность кишечного барьера и происходит перемещение бактерий *E. coli* из просвета кишки в систему портального кровотока с последующим развитием системной бактериемии.

В группе № 4 при динамической сцинтиграфии обнаруживался очаг радиоактивности в области введения бактериального радиопрепарата (отдел тонкой кишки выше уровня обтурации). Очагов накопления последнего в других органах не зарегистрировано ни при динамической, ни при статической сцинтиграфии, что указывало на отсутствие его поступления за пределы кишечной трубки. На кривой «активность — время» с области введения бактериального радиопрепарата отмечено снижение счета импульсов за счет распада технеция-99m. Индекс транслокации был равен 0 (рис. 4). При морфологической оценке тонкой кишки выявлено сохранение всех структур ее стенки, что соответствовало 0 степени изменений слизистой оболочки.

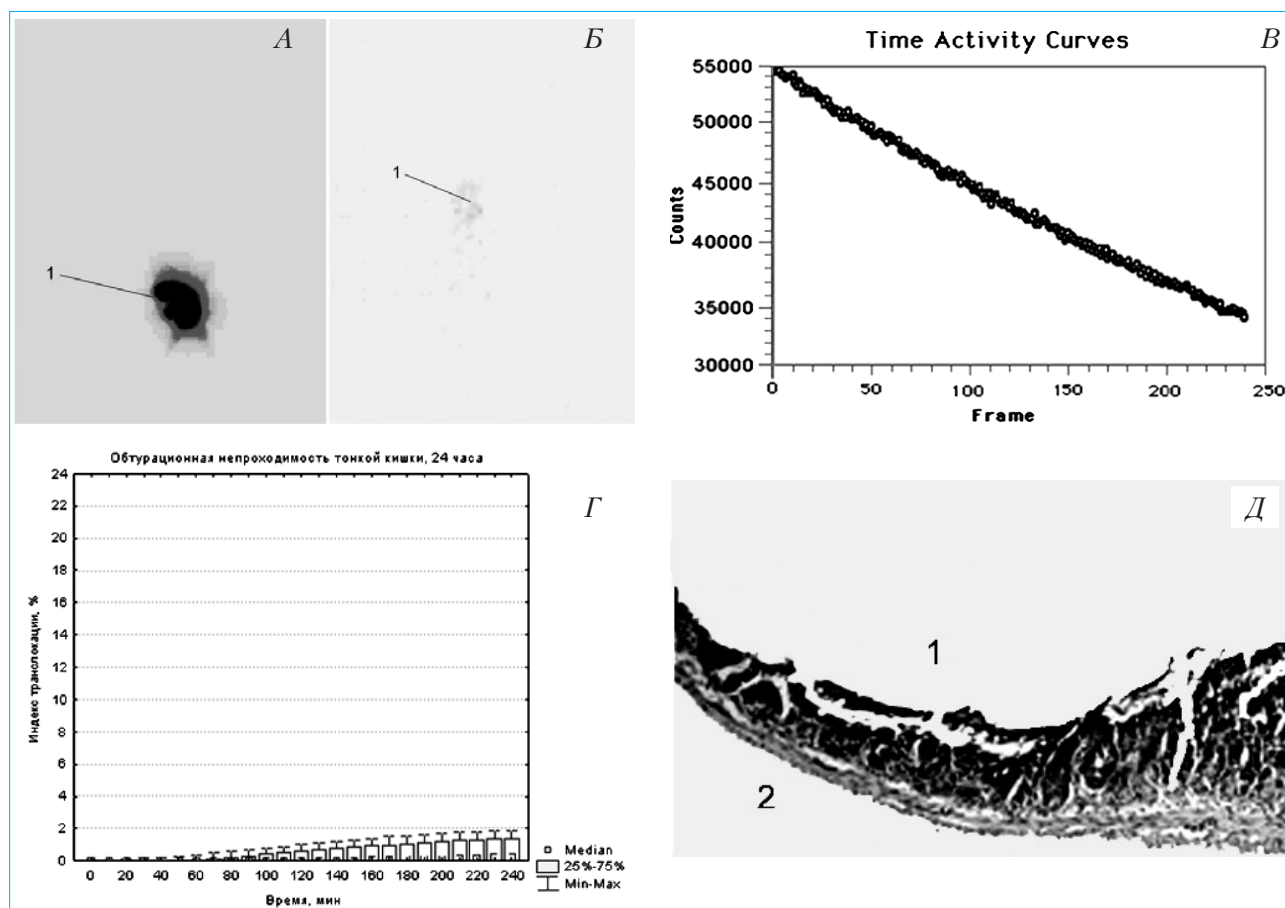


Рис. 5. Результаты исследования бактериальной транслокации из просвета тонкой кишки и гистологического исследования кишечной стенки у животных с обтурационной непроходимостью кишечника в стадии острых расстройств внутристеночной кишечной гемокциркуляции

А — динамическая сцинтиграфия: суммационная сцинтиграмма за 4 ч исследования, бактериальный радиопрепарат в кишечнике (1), поступления бактериального радиопрепарата за пределы кишечной трубки визуально не отмечается. Б — статическая сцинтиграмма, полученная после эктаназии животного и экстирпации кишечника: 1 — бактериальный радиопрепарат в печени. В — кривая «активность — время» с области введения бактериального радиопрепарата (кишечник): снижение счета импульсов за счет распада технеция-99m, а также за счет распространения меченых бактерий за пределы кишечной трубки. Г — динамика индекса транслокации за 4 ч исследования. Д — гистологическое исследование (фрагмент стенки расширенной приводящей петли тонкой кишки): значительное снижение высоты ворсин слизистой оболочки, истончение мышечного слоя. 1 — слизистая оболочка, 2 — мышечный слой. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 8$

Полученные результаты свидетельствуют о состоятельности кишечного барьера в стадии острого нарушения кишечного пассажа при обтурационной непроходимости тонкой кишки.

В группе № 5 при динамической сцинтиграфии регистрировался очаг радиоактивности в области введения бактериального радиопрепарата (отдел тонкой кишки выше уровня обтурации). Накопления последнего в других органах не обнаружено, однако на кривой «активность—время» с области введения бактериального радиопрепарата выявлено снижение скорости счета импульсов не только за счет распада технеция-99m, но и за счет поступления бактериального радиопрепарата за пределы кишечной трубки. Индекс транслокации составил 2,0% (0,7–4,3). При проведении статической сцинтиграфии был зарегистрирован очаг радиоактивности в проекции печени.

Радиоактивности в экссудате брюшной полости не отмечено. При патоморфологическом исследовании тонкой кишки выявлено истончение мышечного слоя и выраженное уменьшение высоты ворсин на фоне сохраненной структуры слизистой, подслизистой и мышечного слоев стенки тонкой кишки. Морфологические изменения слизистой оболочки кишки соответствовали I–II степени (рис. 5).

Все это позволяет говорить о том, что при обтурационной непроходимости тонкой кишки в стадии острых расстройств внутристеночной кишечной гемокциркуляции развивается несостоятельность кишечного барьера, что сопровождается транслокацией бактерий *E. coli* из просвета кишки в портальную систему кровообращения. Мигрировавшие из просвета тонкой кишки бактерии задерживаются печеночным барьером и не поступают в системную циркуляцию.

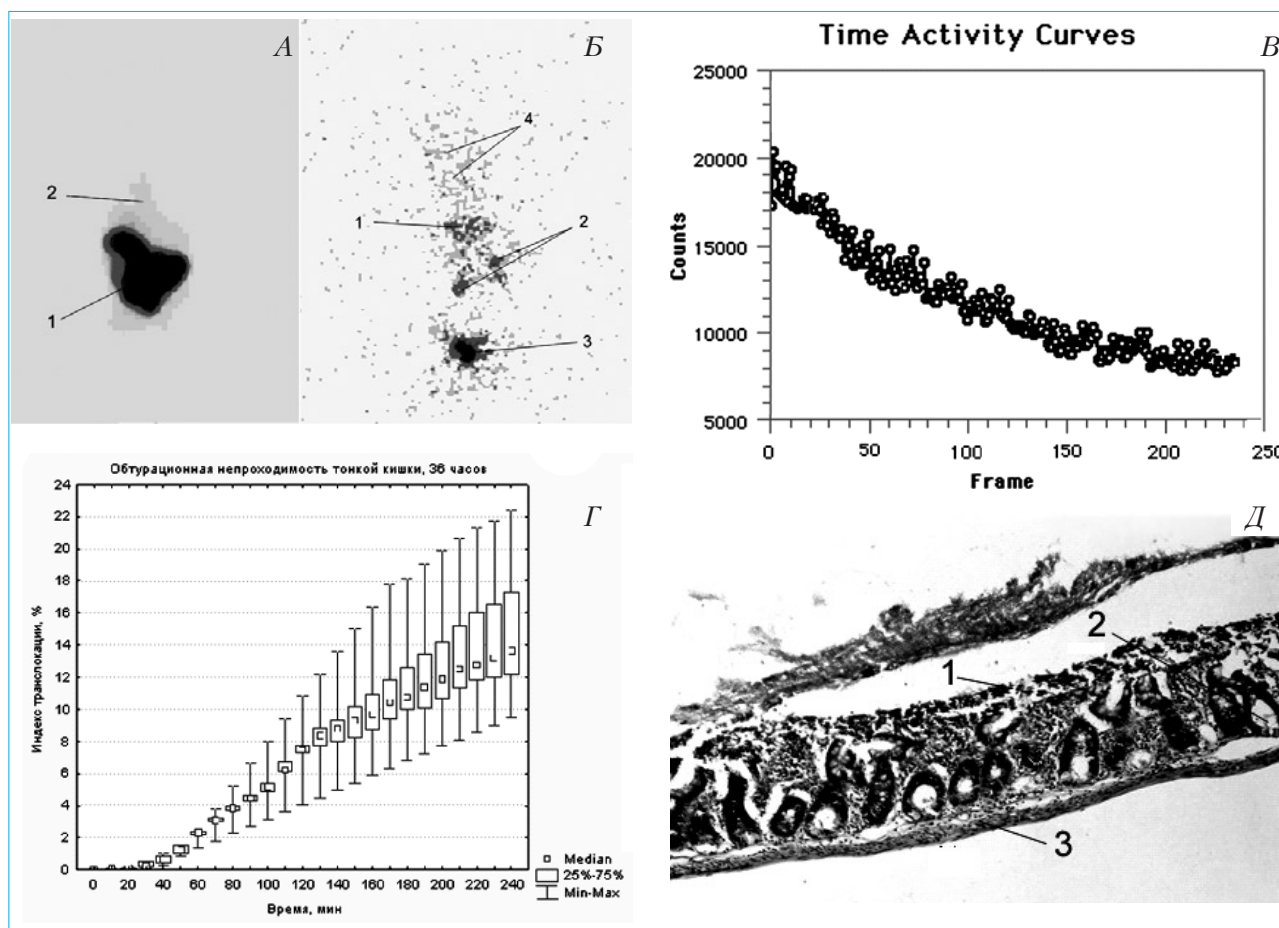


Рис. 6. Результаты исследования бактериальной транслокации из просвета тонкой кишки и гистологического исследования кишечной стенки у животных с обтурационной непроходимостью кишечника в терминальной стадии

А — динамическая сцинтиграфия: суммационная сцинтиграмма за 4 ч исследования, бактериальный радиопрепарат в кишечнике (1), печени (2). Б — статическая сцинтиграмма, полученная после эвтаназии животного и экстирпации кишечника: бактериальный радиопрепарат в печени (1), почках (2), мочевом пузыре (3), мягких тканях (4). В — кривая «активность — время» с области введения бактериального радиопрепарата (кишечник): снижение счета импульсов за счет распада технеция-99m, а также за счет распространения меченых бактерий за пределы кишечной трубки. Г — динамика индекса транслокации за 4 ч исследования. Д — гистологическое исследование (фрагмент стенки расширенной приводящей петли тонкой кишки): значительно снижена высота ворсин слизистой оболочки, разрушение поверхностных отделов ворсин, крипты расширены, истончение мышечного слоя. 1 — слизистая оболочка с разрушенными поверхностными отделами ворсин, 2 — расширенные крипты, 3 — истонченный мышечный слой, $\times 8$

В группе № 6 при динамической сцинтиграфии визуализировался очаг радиоактивности в области введения бактериального радиопрепарата (отдел тонкой кишки выше уровня обтурации). Накопление бактериального радиопрепарата зарегистрировано в проекции печени. На кривой «активность — время» с области его введения выявлено снижение скорости счета импульсов как за счет распада технеция-99m, так и за счет поступления бактериального радиопрепарата за пределы кишечной трубки. Индекс транслокации значимо превышал аналогичный показатель в группе № 5 ($p=0,0003$) и составил 11,6% (6,0–13,7). При проведении статической сцинтиграфии обнаруживались очаги радиоактивности в проекции печени, почек, мочевого пузыря. Радиоактивности в

экссудате брюшной полости не зарегистрировано. Макроскопическая и гистологическая картина соответствовала серозному перитониту. При морфологическом исследовании тонкой кишки отмечались более выраженное истончение мышечного слоя, значительное уменьшение высоты ворсин с разрушением их поверхностного отдела, расширение крипт, что соответствовало III–IV степени морфологических изменений слизистой оболочки (рис. 6).

Полученные данные показывают, что в терминальную стадию обтурационной непроходимости тонкой кишки развивается энтеральная недостаточность, сопровождающаяся транслокацией бактерий *E. coli* из просвета тонкой кишки в портальную систему кровообращения. Дальнейшее

поступление меченых бактерий в системный кровоток обусловлено несостоятельностью печеночного барьера на этой стадии заболевания.

При анализе патоморфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки и интенсивности бактериальной транслокации, определяемой по индексу транслокации, во всех группах отмечена сильная корреляционная зависимость — $r=0,96$ ($p<0,0001$).

Заключение

Нами установлено, что у здоровых животных кишечный барьер непроницаем для бактерий. При странгуляционной тонкокишечной непроходимости морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки проявляются развитием несостоятельности кишечного барьера. Из ущемленной петли тонкой кишки происходит перемещение кишечной микрофлоры в брюшную полость с последующим развитием системной бактериемии за счет перитонеальной резорбции. Из отдела тон-

кой кишки, расположенного выше уровня странгуляции, перемещение кишечной микрофлоры осуществляется в портальный, а затем в системный кровоток. На ранних сроках обтурационной непроходимости кишечника, т. е. в стадии острого нарушения кишечного пассажа, кишечный барьер остается непроницаемым для бактерий. В стадии острых расстройств внутрисстеночной гемоциркуляции обтурационная непроходимость кишечника сопровождается транслокацией бактерий по портальной системе. При этом кишечная микрофлора в системный кровоток не поступает вследствие состоятельности печеночного барьера. В стадии перитонита обтурационная непроходимость кишечника сопровождается транслокацией бактерий по портальной системе с последующим распространением в системную циркуляцию из-за несостоятельности печеночного барьера. Одной из причин развития бактериальной транслокации при механической непроходимости тонкой кишки является структурное повреждение кишечного барьера.

Список литературы

1. Амелин В.М., Кутин А.А., Гоунов А.Н., Горюшкин Н.Н. Хирургическая тактика при обтурационной толстокишечной непроходимости // Рос. мед. журн. — 1998. — № 6. — С. 34–37.
2. Богомоллова Н.Н. Коррекция синдрома энтеральной недостаточности при кишечной непроходимости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2002. — 22 с.
3. Галеев Ю.М., Попов М.В., Салато О.В. и др. Маркировка бактерий *Escherichia coli* технецием-99m для скинтиграфической оценки бактериальной транслокации в эксперименте // Мед. радиол. радиац. безопасность. — 2007. — Т. 52, № 2. — С. 23–30.
4. Ерюхин И.А., Петров В.П., Ханевич М.Д. Кишечная непроходимость. — СПб: Питер, 1999. — 448 с.
5. Нечаев Э.А., Курыгин А.А., Ханевич М.Д. Дренирование тонкой кишки при перитоните и кишечной непроходимости. — СПб: Росмедполис, 1993. — 240 с.
6. Савельев В.С., Болдин Б.В., Гельфанд Б.Р. и др. Влияние зондовой декомпрессии кишечника на портальную и системную бактериемию у больных с перитонитом // Хирургия. — 1993. — № 10. — С. 25–29.
7. Тотиков В.З., Хестанов А.К., Зураев К.Э. и др. Хирургическое лечение обтурационной непроходимости ободочной кишки // Хирургия. — 2001. — № 8. — С. 51–54.
8. Чернов В.Н., Белик М.Б. Выбор хирургической тактики и методов дезинтоксикации при острой непроходимости кишечника // Хирургия. — 1999. — № 5. — С. 45–48.
9. Чернов В.Н., Белик М.Б., Поляк А.И. и др. Портальная и системная бактериемия как проявление функциональной несостоятельности энтерального барьера при острой непроходимости кишечника // Вестн. хир. — 1998. — Т. 157, № 4. — С. 46–49.
10. Akca M.N., Capan M.Y., Gundogdu C. et al. Bacterial translocation in experimental intestinal obstruction // J. Int. Med. Res. — 1996. — Vol. 24, N 1. — P. 17–26.
11. Chiu C.J., McArdle A.H., Brown R. et al. Intestinal mucosal lesions in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic and metabolic reappraisal // Arch. Surg. — 1970. — Vol. 101. — P. 478–483.
12. Samell S., Keesel M. et al. Microscopy of bacterial translocation during small bowel obstruction and ischemia *in vivo* — a new animal model // BMC Surg. — 2002. — Vol. 2, N 6. — P. 39–44.

УДК 616.36/368-007.271-07:616.36-076

Морфологическая диагностика атрезии внепеченочных желчных протоков

А.В. Дегтярева¹, Е.Л. Туманова⁴, А.Ю. Разумовский³, Е.А. Таширова⁴,
М.Б. Албегова², Ю.Г. Мухина², Н.Н. Володин¹

(Кафедра ¹неонатологии факультета усовершенствования врачей, ²детских болезней № 2, ³детской хирургии и ⁴патологической анатомии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета)

Morphological diagnostics of extrahepatic biliary atresia

A.V. Degtyaryova, Ye.L. Tumanova, A.Yu. Razumovsky, Ye.A. Tashirova,
M.B. Albegova, Yu.G. Mukhin, N.N. Volodin

Цель исследования. Изучение морфологических изменений биоптата печени при атрезии внепеченочных желчных протоков (АВЖП) в зависимости от возраста больного и выявление клинико-морфологической взаимосвязи.

Материал и методы. Обследованы 30 детей с АВЖП в возрасте от 26 до 102 дней жизни. Выраженность патологических процессов в печени определяли с использованием индекса гистологической активности по Knodell. Для оценки стадии фиброза использовали индекс Desmet.

Результаты. Установлена различная выраженность холестаза и пролиферации желчных протоков, зависящая от возраста пациента. У всех детей имела низкая или минимальная степень гистологической активности воспаления по Knodell. Выявлена прямая зависимость выраженности фиброза от возраста больного ($r=0,92$, $p<0,05$). Отмечена сильная обратная зависимость между сывороточным уровнем фермента *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) и выраженностью фиброза по Desmet ($r=0,93$, $p<0,05$).

Выводы. Степень выраженности холестаза, пролиферации желчных протоков и распространенности фиброза при АВЖП прямо пропорциональна возрасту ребенка. Интенсивность воспалительных изменений не зависит от возраста. На основании анализа клинико-морфологической взаимосвязи установлена диагностическая ценность уровня ГГТП. Других клинико-лабораторных показателей, достоверно отражающих степень морфологических изменений при АВЖП, выявить не удалось.

Ключевые слова: атрезия внепеченочных желчных протоков, биопсия печени, фиброз.

Aim of investigation. To study morphological changes of liver biopsy specimen at *extrahepatic biliary atresia* (EHBA) in relations to age of patients and to reveal clinical and morphological interrelations.

Stuff and methods. 30 children with EHBA aged 26 to 102 days were investigated. Severity of pathological processes in the liver was determined by Knodell histological activity index. Desmet score was used for evaluation of fibrosis stage.

Results. Various severity of cholestasis and proliferation of bile ducts, dependent on age of patient was determined. All children had low or minimum degree of histological activity of inflammation by Knodell index. Direct correlation of fibrosis severity to age of the patient ($r=0,92$, $p<0,05$) was revealed. The strong negative correlation between level of serum gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) and severity of fibrosis according to Desmet score ($r=0,93$, $p<0,05$) was determined.

Conclusions. The degree of cholestasis, proliferation of bile ducts and prevalence of fibrosis at EHBA was proportional to age of a child. Intensity of inflammation does not depend on age. According to clinical and morphological interrelation analysis diagnostic value of GGT level was established. No other clinical or laboratory parameters significantly exhibiting degree of morphological changes at EHBA were revealed.

Key words: atresia of extrahepatic bile ducts, liver biopsy, fibrosis.

Атрезия внепеченочных желчных протоков (АВЖП) занимает ведущее место в структуре заболеваний гепатобилиарной системы у детей раннего возраста и является наиболее частым показанием к проведению трансплантации печени [2, 8, 15]. Многочисленные исследования последних лет посвящены изучению факторов, влияющих на эффективность лечения данного заболевания [6, 14]. Степень выраженности морфологических изменений при АВЖП, прежде всего фиброза, определяет тяжесть течения болезни и выживаемость детей после хирургического лечения [1, 16]. Вместе с тем данные литературы свидетельствуют о широком диапазоне сроков формирования фиброза и цирроза при АВЖП [4, 7]. Отсутствуют также сведения о диагностической ценности клинико-лабораторных проявлений.

Целью настоящей работы явилось изучение морфологических изменений биоптата печени при АВЖП в зависимости от возраста больного и выявление клинико-морфологической взаимосвязи.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 30 детей в возрасте от 26 до 102 дней жизни. Кроме того, в исследование включен секционный случай множественных пороков развития, в том числе АВЖП, у больного, умершего в возрасте одних суток жизни, а также у ребенка 4 месяцев и одной недели жизни. В зависимости от возраста все обследуемые разделены на группы:

1-я группа — 10 детей в возрасте $1,0 \pm 0,5$ месяцев жизни (от 13 до 45 дней);

2-я группа — 9 детей в возрасте $2,0 \pm 0,5$ месяцев жизни (от 55 до 73 дней);

3-я группа — 11 детей в возрасте $3,0 \pm 0,5$ месяцев жизни (от 77 до 102 дней).

Обследуемые представленных групп были сопоставимы по основным показателям материнского анамнеза, гестационному возрасту, массе тела, росту при рождении, срокам появления желтухи и обесцвеченного стула. У 27 детей биопсия печени проведена интраоперационно, у 3 выполнена пункционная биопсия. У 24 детей исследовали общий желчный проток и желчный пузырь. При макроскопическом описании общего желчного протока обращали внимание на наличие просвета в нем, для гистологического исследования вырезали кусочки из наиболее измененной зоны. Пункционную биопсию проводили в операционных с документированной записью в операционном журнале и истории болезни с согласия родителей. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина и заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону.

Выраженность патологических процессов в печени определяли с использованием индекса гистологической активности хронических гепатитов по Knodell [10], учитывая перипортальные и мостовидные некрозы, деструктивные изменения в гепатоцитах, распространенность процесса воспаления в портальных трактах. Для оценки стадии фиброза использовали индекс Desmet [5].

С целью изучения клинико-морфологической взаимосвязи при АВЖП проведен корреляционный анализ. Сопоставлялась выраженность основных клинических и лабораторных проявлений холестаза и биохимического синдрома цитолиза со степенью выраженности морфологических изменений. Исследование клинических и лабораторных показателей выполнялось в день операции (проведения биопсии) или в течение 1–2 дней до хирургического вмешательства. В табл. 1 представлены основные клинико-лабораторные проявления заболевания в изучавшихся группах.

У обследованных каждой группы обнаружена желтуха с зеленоватым оттенком. Увеличение размеров печени выявлено у 2 (20%) детей 1-й группы и у всех больных 2-й и 3-й групп. У всех отмечались повышение уровня билирубина в сыворотке крови за счет преимущественно прямой фракции, умеренное повышение активности трансаминаз с превалированием в большинстве случаев АсАТ над АлАТ (отношение АлАТ/АсАТ в среднем составляло 0,7). Всем больным проводилась также оценка синтетической функции печени — сывороточный уровень альбумина, фибриногена, *протромбиновый индекс* (ПТИ), холинэстераза. Эти показатели были в пределах нормы. Отсутствовали также изменения в клиническом анализе крови и мочи.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты морфологического исследования биоптата печени в зависимости от возраста больных представлены в табл. 2.

Изучение морфологических изменений при АВЖП выявило различную выраженность холестаза с накоплением желчи внутриклеточно, в желчных капиллярах и желчных протоках. Установлено, что степень выраженности варьирует от отдельных включений до формирования желчных «озер» и зависит от возраста пациента (рис. 1). В первые недели жизни желчные тромбы определяются преимущественно в третьей зоне ацинуса. В более поздние сроки холестаз распространяется на вторую и первую зоны. Увеличиваются количество и размеры желчных тромбов, становится больше псевдотубул, содержащих желчь, возрастает количество гепатоцитов, имbibированных желчью.

Таблица 1

Клинико-лабораторные проявления АВЖП у детей
в период проведения морфологического исследования биоптата печени

Показатели	Возраст, месяцы жизни		
	1,0±0,5 (n=10)	2,0±0,5 (n=9)	3,0±0,5 (n=11)
Клинические:			
размер печени, см	2,9±1,8	4,5±1,7	5,3±1,5
Лабораторные:			
билирубин общий, мкмоль/л	176,1±66,0	138,2±35,4	189,3±90,5
билирубин прямой, мкмоль/л	111,2±47,5	97,4±21,1	125,5±72,2
ЩФ, ЕД/л	896,3±328,8	553,5±259,1	1017±270,1
ГГТП, ЕД/л	465,8±370,0	864,0±410,0	500,0±200,2
холестерин, ммоль/л	4,4±1,2	5,8±4,1	4,9±1,1
триглицериды, ммоль/л	0,7±0,7	1,2±0,5	0,92±0,2
β-липопротеиды, г/л	4,8±1,1	5,7±2,6	4,85±0,6
АлАТ, ЕД/л	109,2±96,6	204,0±104,1	317,0±166,6
АсАТ, ЕД/л	183,8±89,1	219,0±136,3	497,0±389,1

Таблица 2

Основные морфологические признаки у детей с АВЖП в зависимости от возраста

Признаки	Возраст, месяцы жизни		
	1,0±0,5 (n=10)	2,0±0,5 (n=9)	3,0±0,5 (n=11)
Активность воспаления по Knodell, баллы:	3,7±1,5	2,8±1,5*	4,1±2,4*
перипортальные и мостовидные некрозы	8/10	6/9	7/11
внутридольковая дегенерация и очаговые некрозы	8/10	7/9	8/11
портальное воспаление	10/10	9/9	11/11
Состав инфильтрата:			
лимфоциты	10/10	9/9	11/11
гистиоциты	9/10	6/9	11/11
сегментоядерные нейтрофилы	3/10	5/9	6/11
эозинофилы	3/10	4/9	2/11
Степень выраженности фиброза по Desmet, баллы:	1,7±0,4	1,8±0,5*	2,6±1,1*
портопортальный фиброз	6/10 [#]	7/9 ¹	5/11
фиброзные септы	1/10	1/9	4/11
цирроз	0/10	0/9	2/11
Пролиферация желчных протоков	10/10	9/9	11/11
Степень выраженности холестаза:			
внутриклеточный	10/10	9/9	11/11
в желчных капиллярах	8/10	9/9	6/11
в желчных протоках	8/10	7/9	7/11
очаги эритро- и миелопоэза			

*p<0,05.

[#]У 3 детей 1-й группы; ¹у одного пациента 2-й группы гистологические признаки фиброза в препаратах отсутствовали.

Накопление желчи в гепатоцитах обнаружено у всех детей, тогда как внутрикапиллярное скопление имело место у 73% больных, внутриканальцевое — у 70%. Степень выраженности холестаза была прямо пропорциональна возрасту пациента, при этом локализация не зависела

от возраста. Как показано на представленных препаратах, выраженность холестаза в возрасте 1 месяца жизни существенно менее выражена, чем в 3 месяца жизни.

У всех больных отмечались пролиферация желчных протоков, степень выраженности кото-

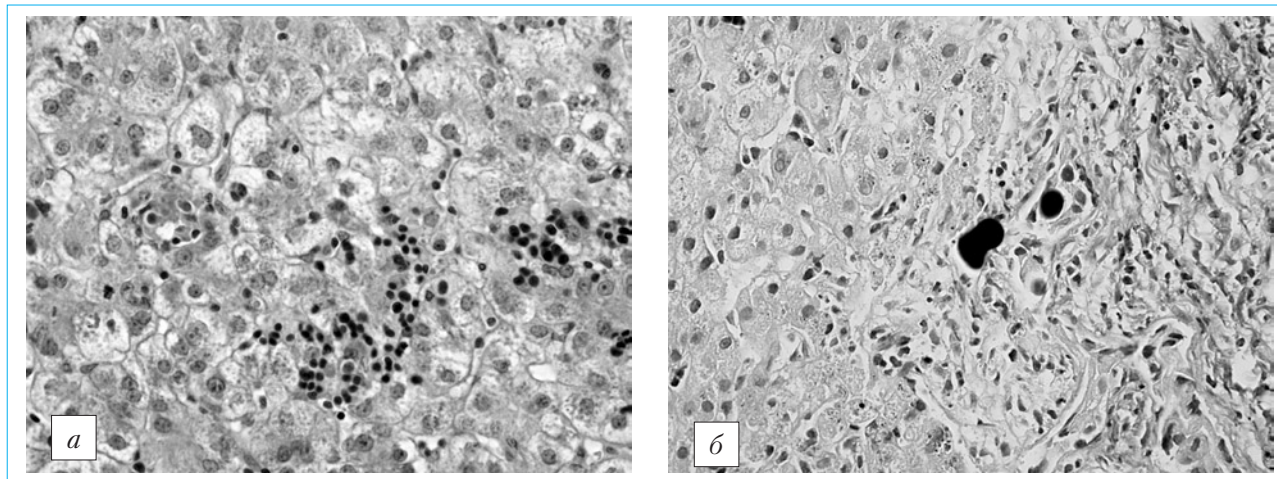


Рис. 1. Холестаз при АВЖП у ребенка С. в возрасте 1 (а) и ребенка К. в возрасте 3 (б) месяцев жизни
а — мелкие глыбки желчи в единичных гепатоцитах и синусоидах. Островок эритропоза. Окраска по Ван-Гизону, $\times 400$
б — порталный тракт. Умеренная пролиферация дуктул. Желчь в просвете дуктул. Окраска по Ван-Гизону, $\times 400$

рой также зависела от возраста больного (рис. 2).

На рис. 2а видны пролиферирующие желчные протоки, но размер и форма дуктул не изменены. На рис. 2б представлено значительное увеличение количества и изменение формы желчных протоков. Просвет большинства дуктул свободен. В дальнейшем пролиферирующие дуктулы выходят за пограничную пластинку и, соединяя порталные тракты, формируют портопортальные септы.

Полученные нами данные совпадают с результатами работы М. Kasai и соавт., изучавшими патологические изменения внутри- и внепеченочных желчных протоков у детей с АВЖП. Было показано, что процесс деструкции внутрипеченочных желчных протоков с формированием псевдо-дуктулярной пролиферации порталных трактов

прогрессивно нарастает в период со 2-й по 12-ю неделю жизни [9].

Воспалительные изменения выявлены у всех обследованных. Для оценки степени выраженности воспаления использовался индекс гистологической активности по Knodell. У всех детей найдены клеточные инфильтраты в порталных трактах, у большинства отмечались явления перипортального воспаления, внутридольковая дегенерация и очаговые некрозы гепатоцитов в дольках (рис. 3).

Степень гистологической активности воспалительных изменений в печени, оцененная по Knodell в баллах, у детей 1-й группы была выше по сравнению с больными 2-й группы и ниже, чем в 3-й группе, однако статистически значимых отличий не выявлено. У обследованных 2-й группы выраженность воспаления была достовер-

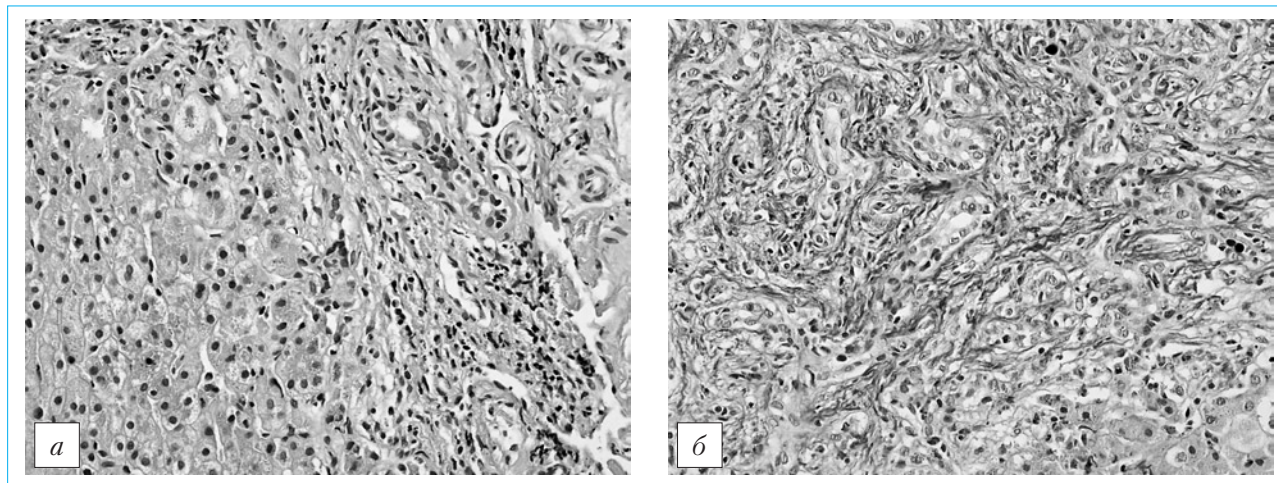


Рис. 2. Проплиферация желчных протоков при АВЖП у ребенка В. в возрасте 1 (а) и ребенка Р. в возрасте 3 (б) месяцев жизни
а — нерезко выраженная пролиферация дуктул. Часть гепатоцитов имbibирована желчью. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$
б — выраженная пролиферация дуктул. Просвет дуктул свободен. Окраска по Ван-Гизону, $\times 400$

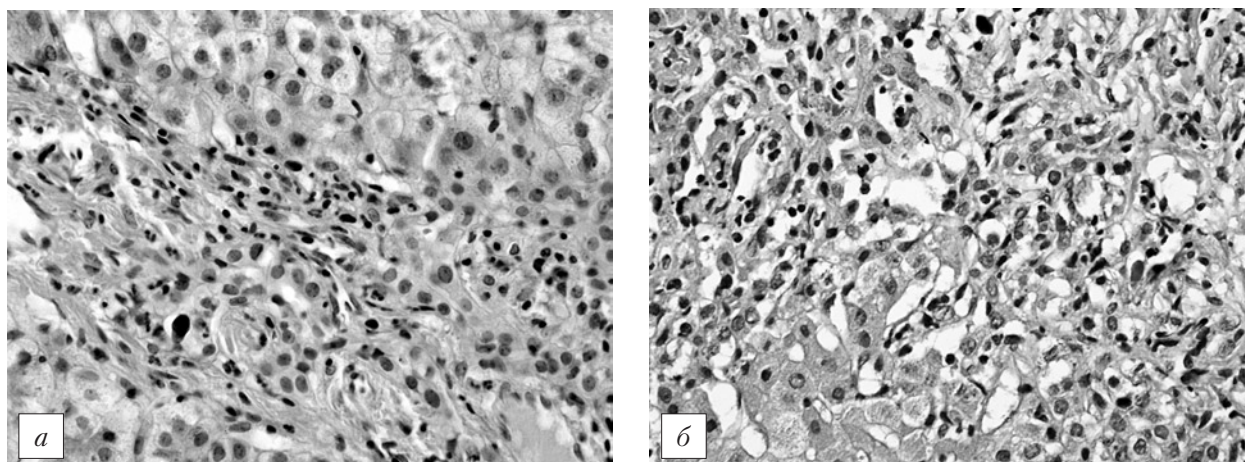


Рис. 3. Воспалительные изменения в биоптате печени при АВЖП у ребенка М. в возрасте 1 (а) и ребенка Е. в возрасте 3 (б) месяцев жизни
а — порталный тракт. Проллиферирующие дуктулы. Очаговый инфильтрат из лимфоцитов и гистиоцитов. Пограничная пластинка сохранена. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$
б — порталный тракт. Воспалительный инфильтрат из лимфоцитов и гистиоцитов проникает в дольку (пери-портальный гепатит *hepatitis interphase*). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$

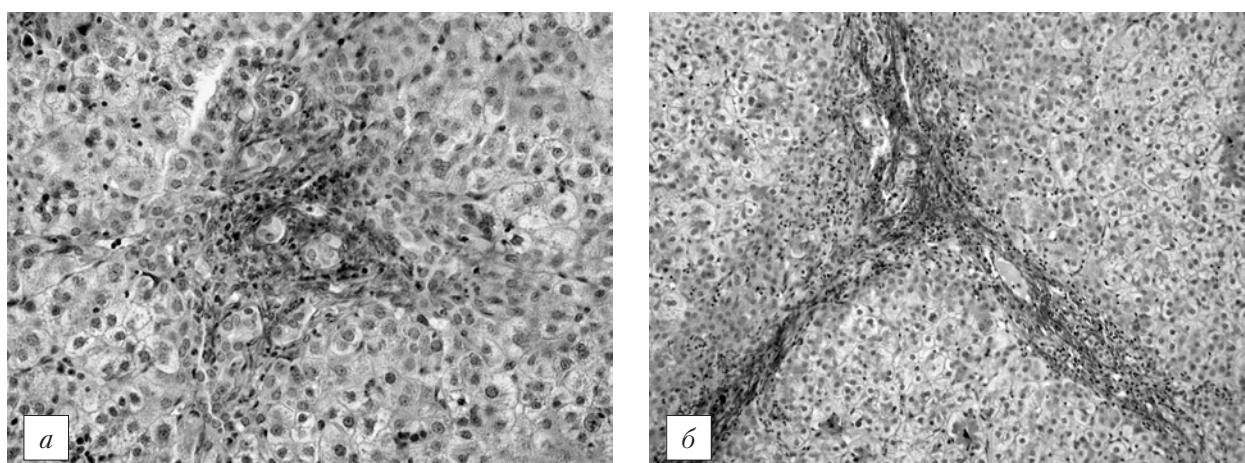


Рис. 4. Фиброз при АВЖП у ребенка В. в возрасте 1 (а) и ребенка С. в возрасте 3 (б) месяцев жизни
а — умеренный фиброз порталного тракта. Окраска по Ван-Гизону, $\times 400$
б — фиброзирующий порталный тракт с отходящими от него септами. Окраска по Ван-Гизону, $\times 400$

но ниже, чем у пациентов 3-й группы ($p < 0,05$). Вместе с тем следует отметить невысокую суммарную оценку воспаления по Knodell у всех больных, соответствующую низкой или минимальной степени гистологической активности.

Наряду с выраженностью воспаления важное значение имеет клеточный состав инфильтрата. Известно, что при остром бактериальном воспалении преобладают полиморфноядерные лейкоциты, при хроническом воспалении выявляются лимфоциты и гистиоциты. В нашем исследовании в большинстве случаев воспалительный инфильтрат был представлен лимфоцитами и в меньшей степени — гистиоцитами и эозинофилами, что свидетельствует о хроническом характере выявленных изменений.

У многих детей обнаружены начальные признаки формирования фиброза печени в виде фиброза порталных трактов и портопортального фиброза (по Desmet 2 балла — умеренный) — рис. 4. Степень выраженности фиброза зависела от возраста пациента ($r = 0,92$, $p < 0,05$) — рис. 5. При этом отмечены индивидуальные особенности: у 2 детей в возрасте до 2 месяцев жизни выявлено формирование фиброзных септ, а у одного ребенка 3 месяцев жизни отмечалась минимальная степень выраженности фиброза. Цирроз печени обнаружен у 2 больных, что составило 6,7%.

У большинства больных были найдены такие морфологические изменения, как гигантские многоядерные гепатоциты, псевдотубулы, образованные гепатоцитами, набухшие купферовские клет-

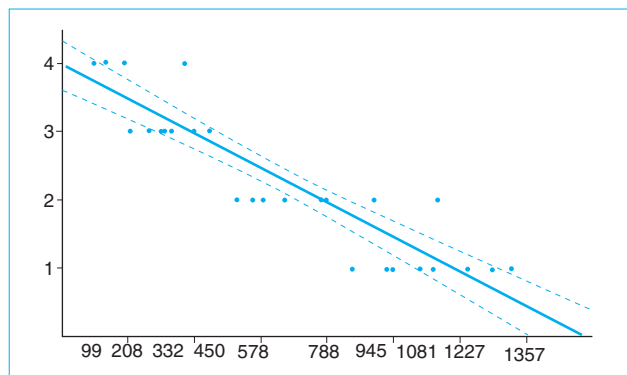


Рис. 5. Взаимосвязь между степенью выраженности фиброза (в баллах по Десмету) и возрастом детей с АВЖП ($r=0,92$, $p<0,05$)

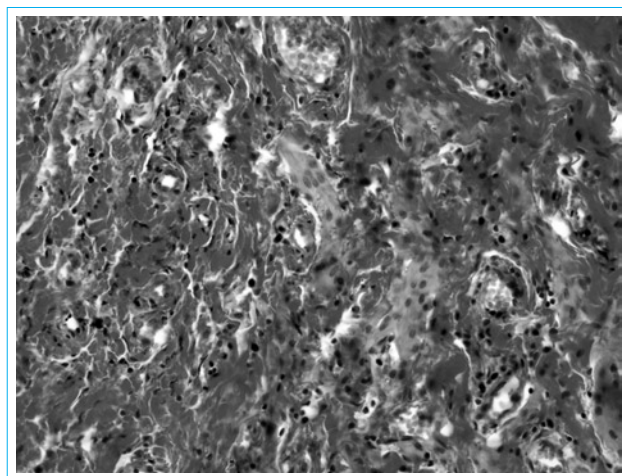


Рис. 6. Морфологические изменения общего желчного протока при АВЖП
Атрезия общего желчного протока. Соединительная ткань, просвет отсутствуют. Окраска по Ван-Гизону, $\times 100$

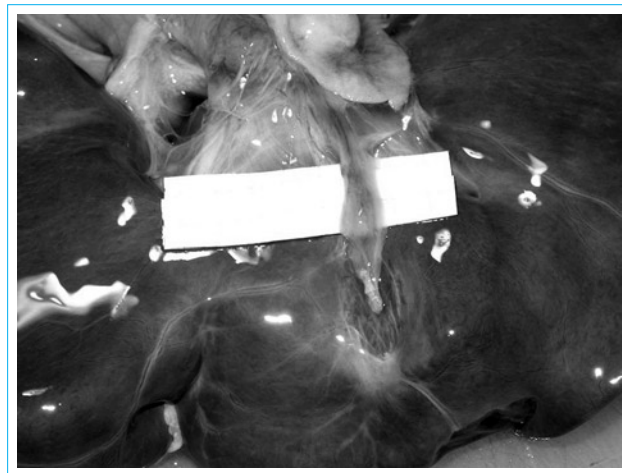


Рис. 7. Печень и ложе желчного пузыря ребенка К. с множественными пороками развития.
Макропрепарат: соединительнотканый тяж в ложе желчного пузыря. Первые сутки жизни

ки, а также очаги эритро- и миелопоза. Эти изменения не являются специфичными для АВЖП и могут определяться при большинстве заболеваний гепатобилиарной системы у новорожденных и детей первых месяцев жизни [3, 12].

Гистологическое исследование общего желчного протока и желчного пузыря проведено у 24 больных. У каждого отсутствовал просвет общего желчного протока, что служит объективным подтверждением диагноза, желчный пузырь был рудиментарным, стенки его тонкие, представлены соединительной тканью, мышечный слой практически отсутствовал, слизистая оболочка выстлана кубическим эпителием (рис. 6).

С целью подтверждения выявленной взаимосвязи между степенью выраженности морфологических изменений печени и возрастом пациента приводим два наблюдения.

Ребенок К. умер в возрасте одних суток 4 часов. Заключительный клинический диагноз: врожденный порок сердца, сердечно-сосудистая недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия, синдром угнетения ЦНС. При макроскопическом исследовании обнаружены множественные врожденные пороки, ведущими из которых являлись коарктация аорты, а также пороки развития желудочно-кишечного тракта, в том числе отсутствие нормально сформированного желчного протока и желчного пузыря. Печень была эластичной консистенции, капсула гладкая, блестящая. Ткань печени с поверхности и на разрезах темно-красная. Желчный пузырь отсутствовал и был замещен серовато-красной тканью, ложе пузыря не определялось (рис. 7).

При гистологическом исследовании печени архитектура не нарушена, гепатоциты с мелкозернистой цитоплазмой, многие в состоянии баллонной дегенерации. Синусоиды неравномерно полнокровны. Немногочисленные очаги эритро- и миелопоза. Портальные тракты минимально фиброзированы. В портальных трактах располагаются желчные протоки обычного вида (рис. 8).

В образовании, расположенном на месте желчного пузыря, определяется очень узкий ход, выстланный высоким цилиндрическим эпителием.

При вирусологическом исследовании ткани мозга, печени и сердца обнаружены цитомегаловирусы, вирусы Коксаки А, энтеровирусы, аденовирусы, вирус герпеса. По-видимому, персистенция этих вирусов способствовала возникновению пороков развития.

Представленный случай наглядно демонстрирует минимальную степень выраженности гистологических изменений в печени в момент рождения ребенка с АВЖП, что позволяет предположить преимущественно постнатальное формирование патологических изменений в печени при данном заболевании.

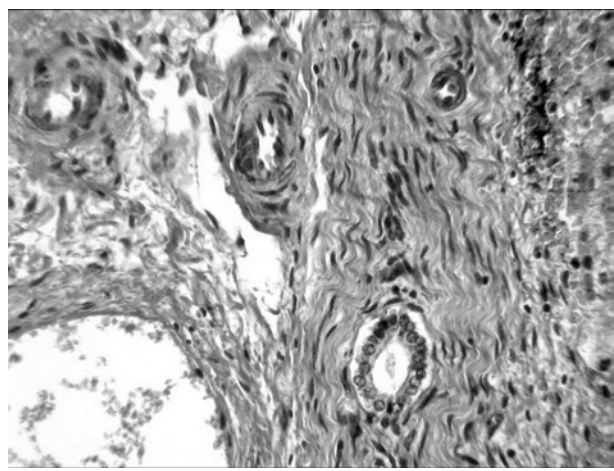


Рис. 8. Морфологические изменения в печени больного с АВЖП в возрасте первых суток жизни. Портальный тракт. Отек стромы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

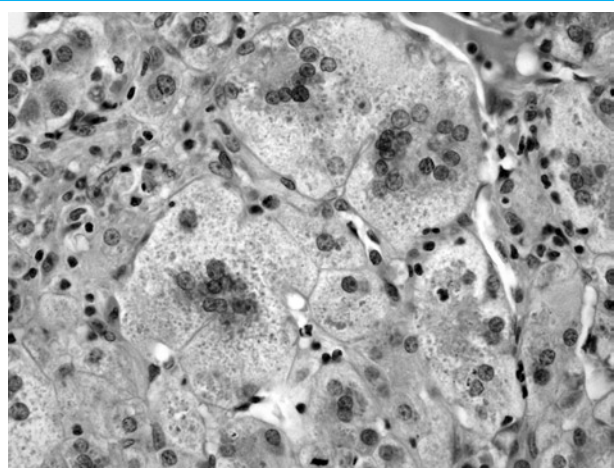


Рис. 9. Холестаз у ребенка 4 месяцев жизни при АВЖП
Гигантоклеточная трансформация гепатоцитов, имбиция их желчью. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$

Иллюстрацией морфологических изменений в печени и желчевыводящей системе на поздних сроках служат результаты обследования ребенка, прооперированного в возрасте 4 месяцев и 4 дней жизни, что связано с поздней диагностикой заболевания. При морфологическом исследовании выявлены значительный внутриклеточный холестаз (рис. 9), умеренная степень гистологической активности воспаления по Knodell. Гистологическое исследование показало также наличие признаков цирроза печени (рис. 10).

Цирроз печени является необратимым изменением, свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и неэффективности хирургического вмешательства. Данные литературы [11, 13] и собственные наблюдения позволяют рекомендовать проведение оперативного лечения при АВЖП в возрасте

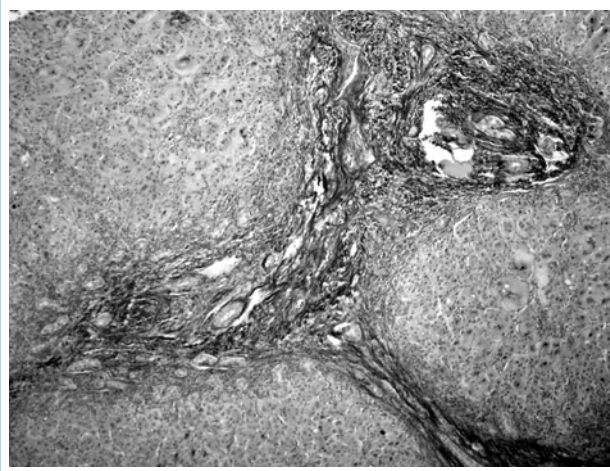


Рис. 10. Цирроз печени у того же ребенка
Широкие портопортальные септы. Окраска по Ван-Гизону, $\times 200$

пациента до 3 месяцев жизни. Без лечения морфологические признаки билиарного цирроза появляются в возрасте 3,5–4 месяцев жизни, тогда как клинические — в 5–6 месяцев [14, 16].

С целью изучения диагностической ценности клинических и лабораторных показателей при рассматриваемом заболевании проведен корреляционный анализ. Выявлена сильная обратная зависимость между уровнем фермента ГТПП и степенью выраженности фиброза по Desmet ($r=0,93$, $p<0,05$) — рис. 11.

У большинства детей с 3-й и 4-й степенью выраженности фиброза по Desmet увеличение активности ГТПП не превышало 10 норм, у одного ребенка она была ниже 2 норм, тогда как у детей с минимальной степенью фиброза данный показатель превышал 10 норм, а у 6 детей был увеличенным более чем в 20 раз.

Корреляционный анализ не выявил достоверно значимой связи между степенью фиброза и другими биохимическими показателями и размерами печени. Не установлено ее и между степенью выраженности воспаления по Knodell и биохими-

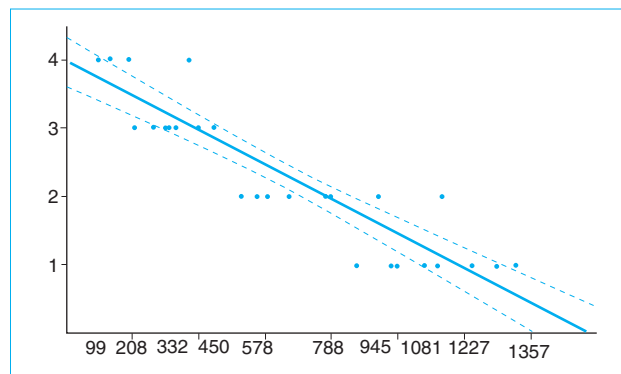


Рис. 11. Взаимосвязь между степенью выраженности фиброза (в баллах по Desmet) и сывороточным уровнем фермента ГТПП у детей с АВЖП

ческими показателями, в том числе с активностью ферментов АЛАТ и АсАТ, что, вероятно, может быть вызвано низкой степенью воспалительного процесса в целом.

Изучение взаимозависимости между морфологическими изменениями и биохимическими параметрами, отражающими синтетическую функцию печени (альбумин, фибриноген, ПТИ, холестерин), не проводилось, так как эти показатели у всех детей были в пределах нормы. Неизменными они оставались даже у тех детей, у которых были выявлены выраженные фибротические изменения с формированием ложных долек, что является гистологическим признаком цирроза печени и, в свою очередь, свидетельствует о несоответствии клинических и морфологических признаков цирроза. Подобные закономерности описаны у взрослых больных циррозом печени [2].

Выводы

Полученные нами результаты указывают на преимущественно постнатальное поражение печени у детей с АВЖП. Основными морфологическими признаками данного заболевания являются холестаз (внутриклеточный, внутрисинусоидальный), пролиферация желчных протоков, фиброз,

а также портальное и перипортальное воспаление. Степень выраженности холестаза, пролиферации желчных протоков и распространенности фиброза прямо пропорциональна возрасту ребенка. Интенсивность воспалительных изменений не зависит от возраста пациента и, возможно, является вторичной по отношению к холестазу.

Выполнение морфологического исследования печени и желчевыводящей системы во время операции позволяет подтвердить диагноз и определить тяжесть поражения. На основании анализа клинко-морфологической взаимосвязи установлена диагностическая ценность биохимического показателя сыворотки крови — активности фермента ГГТП. Повышение уровня ГГТП менее чем в 10 раз с высокой вероятностью свидетельствует о значительной (3–4-я степень по шкале Десмета) выраженности фибропластических изменений в ткани печени. Других клинко-лабораторных показателей, достоверно отражающих степень морфологических изменений при АВЖП, выявить не удалось.

Проведенное исследование подтверждает исключительную важность ранней диагностики АВЖП, позволяющей осуществить своевременную коррекцию патологических изменений и предупредить формирование билиарного цирроза.

Список литературы

1. Билиарная атрезия / Под ред. Ю.Г. Мухиной, А.В. Дегтяревой, Н.Н. Володина и др. — М.: ООО «4 ТЕ Арт», 2007. — 40 с.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: ООО «Изд. дом «М-Вести», 2002. — 416 с.
3. Логинов А.С., Аруин Л.И. Морфологическая диагностика заболеваний печени по биопсиям: Метод. рек. — М., 1979. — 33 с.
4. Davenport M., Puricelli V., Farrant P. et al. The outcome of the older (> or =100 days) infant with biliary atresia // J. Pediatr. Surg. — 2004. — Vol. 39, N 4. — P. 575–581.
5. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging // Hepatology. — 1994. — Vol. 19. — P. 1513–1520.
6. Haber B.A., Russo P. Biliary atresia // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2003. — Vol. 32. — P. 891–911.
7. Hussein A., Wyatt J., Guthrie A., Stringer M.D. Kasai portoenterostomy — new insights from hepatic morphology // J. Pediatr. Surg. — 2005. — Vol. 40, N 2. — P. 322–326.
8. Karakayali H., Sevmis S., Ozcelik U. et al. Liver transplantation for biliary atresia // Transplant. Proc. — 2008. — Vol. 40, N 1. — P. 231–233.
9. Kasai M., Yakovac W.C., Koop C.E. Liver in congenital biliary atresia and neonatal hepatitis: a histopathologic study // Arch. Pathol. — 1962. — Vol. 74. — P. 152–162.
10. Knodell R.G. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // Hepatology. — 1981. — Vol. 1. — P. 431.
11. Lykavieris P., Chardot C., Sokhn M. et al. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver // Hepatology. — 2005. — Vol. 41, N 2. — P. 366–371.
12. Park W.H., Kim S.P., Park K.K. et al. Electron microscopic study of the liver with biliary atresia and neonatal hepatitis // J. Pediatr. Surg. — 1996. — Vol. 31. — P. 367–374.
13. Pediatric gastrointestinal disease // Pathophysiology. Diagnosis. Management / Ed. W.A. Walker. — 4th ed. — 2004. — P. 1079–1146.
14. Ryckman F.C., Alonso M.H., Bucuvalas G.C. Balistreri W.F. Biliary atresia — Surgical management and treatment options as they relate to outcome // Liver Transplant. Surg. — 1998. — Vol. 4, N 5 (suppl. 1). — S. 24–33.
15. Schreiber R.A., Kleinman R.E. Biliary atresia // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2002. — Vol. 35. — P. 11–16.
16. Weerasooriya V.S., White F.V., Shepherd R.W. Hepatic fibrosis and survival in biliary atresia // J. Pediatr. — 2004. — Vol. 144, N 1. — P. 123–125.

УДК 616.33-018.25-02

Алкогольные поражения слизистой оболочки желудка

А.А. Шептулин

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

Alcohol-induced lesions of the stomach mucosa

A.A. Sheptulin

Цель обзора. Дать характеристику основных форм алкогольных поражений слизистой оболочки желудка

Последние данные литературы. Алкогольные поражения слизистой оболочки желудка чаще всего проявляются алкогольной гастропатией (острым алкогольным эрозивным гастритом) или синдромом Маллори–Вейсса. Наиболее грозным клиническим симптомом этих поражений являются желудочно-кишечные кровотечения. Их лечение проводится с применением консервативных методов, включающих внутривенное введение H₂-блокаторов или ингибиторов протонной помпы, а также используются эндоскопические способы (лазеротерапия, электро- и термокоагуляция). Влияние алкоголя на течение хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, оценивается противоречиво, хотя больше данных приводится в пользу неблагоприятного влияния.

Заключение. Алкогольные поражения желудка чаще всего проявляются алкогольной гастропатией или синдромом Маллори–Вейсса, наиболее серьезным клиническим симптомом которых являются желудочно-кишечные кровотечения.

Ключевые слова: алкоголь, алкогольная гастропатия, синдром Маллори–Вейсса, желудочно-кишечное кровотечение.

The aim of the review. To present characteristics of basic forms of alcohol-induced lesions of the stomach mucosa

Recent literature data. Alcohol-induced lesions of the stomach mucosa most often manifest as alcoholic gastropathy (acute alcoholic erosive gastritis) or Mallory-Weiss syndrome. The most dangerous clinical sign of these lesions is gastro-intestinal bleeding. Its treatment requires application of conservative methods including intravenous injection of H₂-blockers or proton pump inhibitors and endoscopic methods of bleeding control (laser-therapy, electro- and thermocoagulation). Effect of alcohol on the course of chronic *H. pylori*-associated gastritis is discordant, however there is more evidence of unfavorable influence.

Conclusion. Alcohol-induced stomach lesions more frequently result in alcoholic gastropathy or Mallory-Weiss syndrome, the most severe clinical sign of which is gastro-intestinal bleeding.

Key words: alcohol, alcohol-induced gastropathy, Mallory-Weiss syndrome, gastro-intestinal bleeding.

Влияние приема алкоголя на слизистую оболочку желудка уже давно стало предметом интереса со стороны многих ученых. Так, еще в 20-е годы XIX в. W. Beaumont, лечивший в течение ряда лет канадского охотника с фистулой желудка, сформировавшейся у него в 19-летнем возрасте после случайного ранения, и имевший

возможность непосредственно наблюдать за процессами пищеварения, показал, что прием алкоголя способствует развитию отека и гиперемии слизистой оболочки.

В дальнейшем было установлено, что алкоголь оказывает многообразное влияние на слизистую оболочку желудка, вызывая различные морфо-

логические изменения и нарушения его функции. Вино, пиво, крепкие спиртные напитки при их разведении в желудке повышают секрецию соляной кислоты и увеличивают выработку гастрина, замедляют опорожнение желудка, способствуют освобождению эндогенных медиаторов (лейкотриенов, тромбоксана, фактора активации тромбоцитов), вызывающих нарушение микроциркуляции в слизистой оболочке, угнетают желудочное слизеобразование, повышают проницаемость слизистой оболочки и увеличивают потерю белка, усиливают слущивание поверхностных эпителиальных клеток слизистой оболочки и тормозят их регенерацию [2]. Не случайно поэтому алкоголь широко используется в экспериментальных исследованиях в качестве одного из основных ulcerогенных агентов для получения модели язвенных поражений желудка у животных.

Обладает ли слизистая оболочка какими-либо защитными факторами, препятствующими отрицательному воздействию на нее алкоголя? Как известно, основная доля принятого алкоголя (70–80%) всасывается в двенадцатиперстной и тонкой кишке и лишь очень незначительная часть — в желудке. Однако в слизистой оболочке желудка содержится алкогольдегидрогеназа, которая может принимать участие в метаболизме алкоголя. Если спиртные напитки принимаются вместе с пищей, то алкоголь задерживается в желудке и примерно 20% от его принятой дозы успевает уже здесь разрушиться. Если употребление алкоголя не сопровождается приемом достаточного количества пищи, то в желудке возникает дефицит глутатиона, что приводит к возрастанию токсичности этанола [2, 7].

Основным клинко-морфологическим вариантом алкогольных поражений слизистой оболочки желудка служит алкогольная гастропатия. Это обозначение стало применяться в последние годы вместо термина «острый алкогольный эрозивный гастрит» с целью подчеркнуть, что в отличие от истинного гастрита при остром алкогольном поражении слизистой оболочки нет воспалительного компонента. Вместе с гастропатией, вызванной приемом *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП-гастропатией), алкогольная гастропатия включена в группу реактивных гастропатий [5]. В Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) 1995 г., раздел, посвященный хроническому гастриту, включает в себя и рубрику K29.2 — алкогольный гастрит.

Доза алкоголя, способная вызвать острое алкогольное поражение слизистой оболочки желудка может быть индивидуально различной. Однако показано, что риск острой алкогольной гастропатии возрастает почти в 3 раза у тех, кто употребляет более 21 порции алкоголя в неделю (т. е. более 60 г этанола в сутки) [9].

Клинические проявления алкогольной гастропатии включают острые боли или чувство жжения в эпигастриальной области, тошноту, рвоту, признаки желудочно-кишечного кровотечения (часто небольшого или вообще скрытого). Эндоскопическая картина в таких случаях характеризуется отеком и гиперемией слизистой оболочки, острыми множественными поверхностными геморрагическими эрозиями размером 1–2 мм. При микроскопическом исследовании обнаруживаются зоны некроза, достигающего tunica muscularis mucosa, участки отторжения слизистой оболочки, поверхностные геморрагии [1, 5].

Дифференциальный диагноз при алкогольной гастропатии проводится с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, который в отличие от алкогольной гастропатии характеризуется постепенным началом и сопровождается поверхностной диффузной лимфоидно-плазмноклеточной инфильтрацией, с НПВП-ассоциированным гастритом (при этом следует иметь в виду, что алкоголь может сам потенцировать неблагоприятное действие НПВП на слизистую оболочку желудка), а также с синдромом Маллори–Вейсса.

Лечение острой алкогольной гастропатии предусматривает проведение инфузионной терапии (для борьбы с интоксикацией), прием ингибиторов протонной помпы и блокаторов H_2 -рецепторов гистамина. При наличии признаков желудочно-кишечных кровотечений эти препараты назначаются парентерально. В таких случаях ранитидин вводится капельно или струйно в дозе 50 мг (фамотидин — 20 мг) каждые 6–8 ч, омепразол — внутривенно капельно в дозе 40 мг в сутки. При этом применение ингибиторов протонной помпы оказывается более эффективным, чем использование H_2 -блокаторов [3, 6]. Большинство больных с острой алкогольной гастропатией при отсутствии других отягощающих факторов выздоравливают в течение короткого времени [1].

Другим вариантом острых алкогольных поражений желудка служит синдром Маллори–Вейсса. Этим термином обозначают надрывы эзофагокардиального перехода с развитием желудочно-кишечного кровотечения. Возникновению надрывов слизистой оболочки предшествует упорная рвота, сопровождающаяся резким повышением внутрибрюшного давления, хотя, по мнению ряда авторов, кровотечение при указанном синдроме провоцируется рвотой менее чем у трети больных [9]. Предшествующий прием алкоголя отмечается у 88% пациентов с синдромом Маллори–Вейсса, составляющим, по некоторым данным, 5–10% среди всех причин желудочно-кишечных кровотечений. До 35% больных, госпитализируемых в Швеции в отделения интенсивной терапии с массивным желудочно-кишечным кровотечением, указывают на прием алкоголя как на провоцирующий фактор [5].

Клинически синдром Маллори–Вейсса проявляется рвотой (вначале без примеси крови), а затем содержимым типа «кофейной гущи». Эндоскопическая картина характеризуется наличием продольных линейных надрывов со следами крови (80–90% из них примыкают к эзофагокардиальному переходу со стороны желудка, 10–20% — со стороны пищевода).

Желудочно-кишечные кровотечения при синдроме Маллори–Вейсса в 80–90% случаев останавливаются самопроизвольно. Хороший результат дают эндоскопические методы остановки кровотечений: лазеротерапия, термокоагуляция, мультиполярная электрокоагуляция, инъекционное введение сосудосуживающих препаратов (например, раствора адреналина в концентрации 1:10 000). Эффективны также ангиографические методы, включающие инфузию вазопрессина и эмболизацию. Необходимость в хирургическом лечении возникает редко. Надрывы слизистой оболочки заживают в течение 48 ч. Повторные кровотечения наблюдаются у 5% больных [1, 8, 9].

До сих пор противоречиво оценивается влияние алкоголя на развитие и дальнейшее течение *H. pylori*-ассоциированного гастрита. Существует точка зрения, что умеренные дозы этанола защищают слизистую оболочку желудка от инфицирования данными микроорганизмами, тогда как высокие дозы способствуют прогрессированию *H. pylori*-ассоциированного гастрита [11].

У 6545 жителей Германии была изучена связь между употреблением алкоголя и частотой инфицирования *H. pylori* по данным серологических исследований. Оказалось, что у лиц, не употребляющих алкоголь, распространенность *H. pylori*

была выше, чем у умеренно употребляющих его (25–50 г в сутки). По мнению авторов данной работы, умеренное употребление алкоголя может способствовать элиминации микроорганизмов [4].

Более правильной все же, по-видимому, представляется точка зрения о содружественном неблагоприятном влиянии алкоголя и инфекции *H. pylori* на слизистую оболочку. Как было установлено, эти микроорганизмы способны вырабатывать алкогольдегидрогеназу, что отчетливо указывает на их существование в желудке человека с незапамятных времен. Более того, с помощью дегидрогеназы бактерии получают из алкоголя в анаэробных условиях необходимую для себя энергию (один из механизмов антигеликобактерного действия препаратов висмута включает в себя блокирование этого фермента). При расщеплении алкоголя микроорганизмами образуется ацетальдегид, способный оказывать повреждающее влияние на слизистую оболочку в результате образования свободных радикалов и усиления процессов перекисного окисления липидов [10].

Заключение

Подводя итог обсуждению вопросов, связанных с действием алкоголя на слизистую оболочку, можно сделать вывод, что острые алкогольные поражения желудка проявляются в виде алкогольной гастропатии или синдрома Маллори–Вейсса. Наиболее грозным и клинически значимым симптомом таких поражений служит желудочно-кишечное кровотечение. Наконец, систематическое употребление алкоголя оказывает скорее всего отягощающее влияние на течение *H. pylori*-ассоциированного гастрита.

Список литературы

1. Baishali Bhattacharya. Non-neoplastic disorders // Gastrointestinal and liver pathology / Eds. Ch.A. Iacobuzio, E.A. Montgomery. — Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2005. — P. 66–69.
2. Ernst H., Hahn E.C. Mechanische und chemische Läsionen der Magenschleimhaut // Klinische Gastroenterologie / Hrsg. E.G. Hahn, J.F. Rieman. — Stuttgart–New York, 2000. — Bd. I. — S. 660–669.
3. Geus W.P. Are there indications for intravenous acid inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding // Scand. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 35. (suppl. 232). — P. 10–20.
4. Kuepper-Nybelen J., Thefeld W., Rothenbacher D., Brenner H. Patterns of alcohol consumption and *Helicobacter pylori* infection: results of a population-based study from Germany among 6545 adults // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 21. — P. 57–64.
5. Lee E.L., Feldman M. Gastritis and other gastropathies // Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease / Eds. M. Feldman, L.S. Friedman, M.H. Sleisenger. — 7th ed. — Philadelphia–London–New York–St. Louis–Sydney–Toronto, 2002. — Vol. 1. — P. 810–827.
6. Leontiadis G.I., Sharma V.C., Howden C.W. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials // Mayo Clin. Proc. — 2007. — Vol. 82. — P. 286–296.
7. Mayinger B., Braun R., Hahn E.C. Krankheiten der Leber durch Alkohol // Klinische Gastroenterologie / Hrsg. E.G. Hahn, J.F. Rieman. — Stuttgart–New York, 2000. — Bd. II. — S. 1603–1618.
8. Müller M.K., Breuer N. Magen-Darm-Blutung // Gastroenterologie / Hrsg. H. Goebell. — München–Wien–Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1992. — Teil A. — S. 93–105.
9. Rockey D.C. Gastrointestinal bleeding // Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease / Eds. M. Feldman, L.S. Friedman, M.H. Sleisenger. — 7th ed. — Philadelphia–London–New York–St. Louis–Sydney–Toronto, 2002. — Vol. 1. — P. 211–248.
10. Salaspuuro M. *H. pylori* alcohol dehydrogenase // *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure / Eds. R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. — Cornwall, 1994. — P. 232–242.
11. Seitz H.K., Meier P. Alkohol als Kofaktor bei anderen Erkrankungen im Gastrointestinaltrakt // II. Potsdamer Gastroenterologisches Falk Seminar. — Beiträge: Falk Foundation, 2006. — S. 39–44.

УДК 616.348-002.44-036.87

Колит отключенной толстой кишки

(Обзор литературы)

Г.И. Воробьев, А.П. Жученко, А.Ф. Филон, Г.М. Китчиева

(Государственный научный центр колопроктологии, кафедра колопроктологии
Российской медицинской академии последипломного образования)

Diversion colitis (Review of the literature)

G.I. Vorob'yev, A.P. Zhuchenko, A.F. Filon, G.M. Kitchiyeva

Цель обзора. Изучение колита отключенной толстой кишки (КОТК) и его влияния на результаты реконструктивно-восстановительных вмешательств на толстой кишке.

Последние данные литературы. Колит отключенной толстой кишки – это воспалительное заболевание, поражающее отключенную ободочную и/или прямую кишку с развитием морфологической картины неинфекционного колита. Различные авторы утверждают, что ведущую роль в патогенезе КОТК следует отводить удалению из просвета кишки короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). На сегодняшний день нет убедительных данных о предпочтении какого-либо из методов консервативной терапии КОТК, что лишний раз свидетельствует о сложности его патогенеза и необходимости интенсивного изучения указанной проблемы как колопроктологами, так и гастроэнтерологами. Одним из важных факторов в понимании этого патологического процесса является однозначно положительное влияние восстановления естественного пассажа кишечного содержимого по отключенным отделам кишки. При этом целесообразно проведение предоперационной терапии, направленной на уменьшение степени выраженности воспаления.

Закключение. Для повышения эффективности лечения КОТК необходимы дальнейшие исследования по применению препаратов КЦЖК, противовоспалительных средств в схеме предоперационной подготовки больных к реконструктивно-восстановительным операциям.

Ключевые слова: колостома, колит, короткоцепочечные жирные кислоты, воспаление, лимфоплазматическая инфильтрация.

The aim of review. To study issues of diversion colitis and its effect on results of reconstructive interventions on the large intestine.

Recent literature data. The diversion colitis is the inflammatory disease, that develops in defunctioned colon and/or rectum with histological pattern of non-contagious colitis. Different authors claim, that elimination of *short-chain fatty acids* (SCFA) from intestinal lumen plays the leading role in pathogenesis of diversion colitis. Up to now, there are no convincing data on preference any of methods of conservative therapy for diversion colitis, that as well proves complexity of its pathogenesis and necessity of intensive studying of this problem by both coloproctologists and gastroenterologists. Definite positive effect of restoration of natural passage of intestinal contents through excluded region is an important factor in comprehension of this pathological process. Preoperative therapy decreasing degree of inflammation is necessary.

Conclusion. Further studies on application of SCFA preparations, anti-inflammatory drugs in preparation to reconstructive operations are necessary to improve efficacy of diversion colitis treatment.

Key words: colostoma, colitis, short-chain fatty acids, inflammation, lymphoplasmacytic infiltration.

При осложненном течении различных заболеваний ободочной и прямой кишки (злокачественные новообразования, дивертикулярная болезнь, аномалии развития толстой кишки и др.) возникает необходимость в многоэтапных хирургических вмешательствах. Нередко по жизненным и срочным показаниям выполняются резекции толстой кишки по типу операции Гартмана или Микулича, которые улучшают непосредственные результаты лечения и приводят к снижению числа осложнений и послеоперационной летальности.

После формирования стомы до восстановления кишечной непрерывности отключенные отделы исключаются из процесса пищеварения, они находятся в «нефизиологическом состоянии», длительной адинамии. В зависимости от срока отключения толстой кишки в них происходят различные процессы, в том числе воспалительные изменения *слизистой оболочки* (СО) различной степени выраженности. В современной литературе их обозначают как синдром отключенной толстой кишки.

Первое упоминание о колите отключенной толстой кишки встречается в работе В.С. Morson и соавт. в 1972 г. [28]. Они описали воспалительные изменения в различных ее отделах после отключения из кишечного пассажа. В последующем появились публикации о воспалительных изменениях в дистальных отделах кишки после различных ее резекций. Впервые термин «колит отключенной толстой кишки» (diversion-related colitis) был предложен D.J. Glotzer и соавт. в 1981 г. Авторами отмечено развитие воспалительных изменений с морфологической картиной неинфекционного колита, поражающего отключенную ободочную и/или прямую кишку [12].

До настоящего времени остается открытым вопрос о патогенезе развития КОТК, который широко обсуждается в зарубежной литературе. В отечественной литературе работ, посвященных изучению КОТК, мы не встретили.

В ходе исследований выявлено, что в 70% случаев у стомированных больных имелись макро- или микроскопические изменения в толстой кишке при наличии КОТК несмотря на отсутствие клинических симптомов [9, 14, 25, 37, 38]. Результаты проктосигмоскопий в основном демонстрируют умеренное воспалительное поражение толстой кишки, напоминающее картину *язвенного колита* (ЯК). Микроскопические нарушения более локальные и представлены крипт-абсцессами, дегенерацией эпителиальных клеток, острым и хроническим воспалением собственной пластинки СО и регенеративными изменениями в криптах [12]. Уровень деления клеток крипт и их ширина изменены. Таким образом, гистологическая картина КОТК довольно разнообразная. При более тяжелых его формах выявлена диффузная буг-

ристость СО толстой кишки, свидетельствующая о лимфоидной гиперплазии и воспалительном процессе, охватывающем слизистую оболочку и подслизистый слой отключенных отделов.

В многочисленных работах на протяжении последних десятилетий пристальное внимание уделялось нарушениям обмена веществ в толстой кишке и их влиянию на возникновение воспалительных заболеваний. W.E.N. Roediger подчеркивает, что СО *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) уникальна, поскольку получает питание как из просвета самой толстой кишки, так и со стороны сосудистого русла. Механизм, при помощи которого происходят трансмембранный перенос и утилизация энергетического субстрата в состоянии максимальной и минимальной активности, до конца не ясен. При этом регуляция клеточного метаболизма в СО толстой и тонкой кишки в традиционной биохимии оценивается по расходу энергетического субстрата в покое и во время физической нагрузки [36].

Питание клеток эпителия тонкой и толстой кишки происходит по-разному. Так, глютамин, полученный из просвета кишки или из сосудистого русла, является основным энергетическим компонентом, питающим эпителиальную клетку (энтероцит) тонкой кишки [5, 7, 8, 11, 37]. При нарушении питания из просвета кишки эндогенное питание глютамином (катаболизм мышечной ткани или печеночный кетогенез) обеспечивает все нужды энтероцита. Эпителиальные клетки (колоноциты) СО толстой кишки снабжаются энергией посредством *короткоцепочечных жирных кислот* (КЦЖК), которые являются главным источником питания колоноцитов, покрывающим около 70% их энергетических потребностей. Они не могут быть легко восполнены, если внутрипросветный источник питания нарушится, за исключением источника, менее эффективного и менее богатого энергией, — кетоновых тел в сосудах [10, 18, 20, 32, 34, 36].

С.М. Edwards и соавт. считают, что ведущую роль в патогенезе КОТК следует отводить удалению из просвета кишки КЦЖК [7]. В последние 20 лет эти кислоты привлекают все больше внимание исследователей, установлена их роль в различных физиологических и патологических процессах [1, 4, 5, 7, 9, 13, 14, 16].

Летучие жирные кислоты (ЛЖК) являются монокарбоновыми кислотами с длиной цепи до 8 атомов углерода (в англоязычной литературе их обозначают «short-chain fatty acids» — короткоцепочечными жирными кислотами). К ним относятся уксусная, пропионовая, изомасляная, масляная, изовалериановая, валериановая, изокапроновая и капроновая кислоты. КЦЖК — основной продукт микробной ферментации углеводов, жиров и белков. Неразветвленные КЦЖК — уксусная, пропионовая и масляная — образуются

при анаэробном брожении углеводов, тогда как метаболизация белков ведет к образованию разветвленных кислот — изомасляной (из валина) и изовалериановой (из лейцина) [1, 2].

Основное место производства КЦЖК — кишечник, где их образуется от 200 до 1000 ммоль. Вырабатываются они главным образом анаэробными бактериями, которые доминируют в составе кишечной микрофлоры. КЦЖК стимулируют пролиферацию кишечного эпителия. Их отсутствие в просвете кишки или нарушение утилизации колоноцитами может привести к развитию воспалительных заболеваний кишечника [1].

Клинические проявления колита отключенной толстой кишки

По сообщениям различных авторов, основными клиническими проявлениями КОТК являются ложные позывы на дефекацию, патологические выделения из заднего прохода (кровь, гнойно-сукровичное отделяемое, слизь), возможны боли в животе, прямой кишке [6, 15, 17–20, 27, 28]. Большинство исследователей отмечают, что заболевание обычно протекает бессимптомно и выявляется во время предоперационного обследования перед реконструктивно-восстановительным вмешательством [21], что, видимо, связано со сроком отключения кишки и проведением санационных мероприятий. Клиническая картина КОТК разнообразна — от минимальных жалоб до крайней степени выраженности [14]. По наблюдениям J.H. Frisbie и соавт., при КОТК в 79% случаев отмечались патологические выделения из прямой кишки, в 47% они сопровождались постоянным изъязвлением кожи промежности [10]. По данным J.J. Ordein и соавт., частота патологических выделений не превышает 21,4% [32].

Согласно данным литературных источников, имеется взаимосвязь клиники заболевания с эндоскопической и морфологической картиной в отключенных отделах толстой кишки.

Диагностика

Диагностика КОТК начинается с изучения жалоб больного. Необходимо обращать внимание на наличие патологических выделений из заднего прохода, ложные позывы на дефекацию, чувство тяжести и боль в прямой кишке [13, 16, 17, 28]. Наиболее информативным диагностическим методом является эндоскопическое исследование (ректороманоскопия и колоноскопия) с гистологическим исследованием биоптата СО и удаленных операционных препаратов из отключенных отделов ободочной и прямой кишки.

Р.А. Наас и соавт., изучив эндоскопическую картину у 85 больных с отключенными отделами толстой кишки, установили взаимосвязь патоло-

гических изменений в СО с различной степенью выраженности клинической картины. Такая связь выявлена у 80% обследованных. Авторы проводили консервативную терапию под контролем эндоскопии через равные промежутки времени [16].

К характерным эндоскопическим признакам КОТК относятся: слизистые пробки, гиперемия, бугристость СО толстой кишки, контактная кровоточивость, изъязвления, эрозии, язвы [3, 9, 32, 36]. Оценивая эндоскопическую картину, F.E. Murray и соавт. указывают, что признаки данного заболевания часто напоминают картину ЯК средней степени тяжести [29].

Морфологическая картина

Морфологическая картина изменений в отключенном отделе толстой кишки изучалась разными авторами на протяжении последних 25 лет с целью выявления характерных признаков для проведения дифференциального диагноза с другими воспалительными заболеваниями [7, 13, 21, 33, 35, 37]. А.М. Рое и соавт. сообщили, что все больные, перенесшие операцию Гартмана, имели гистологические нарушения, соответствующие КОТК уже через 3 мес после отключения кишки, при этом у большинства пациентов отмечено бессимптомное течение заболевания. Некоторые больные жаловались на выделение слизи и крови из заднего прохода [21, 24, 34, 35].

Гистологическая картина КОТК достаточно вариабельна и многообразна. Согласно результатам исследования ряда авторов, при морфологическом исследовании биоптатов СО отключенных отделов толстой кишки в 100% случаев выявляется наличие хронического воспаления. При этом не отмечено разницы между степенью выраженности воспаления и временем от момента отключения кишки (сравнивались периоды до 2 лет и от 2 до 18 лет) [16, 21, 26, 30].

D.J. Glotzer и соавт. констатировали у наблюдавшихся больных микроскопические повреждения на небольших участках СО: формирование крипт-абсцессов, дегенерацию эпителиальных клеток, признаки острого и хронического воспаления в собственной пластинке, а также признаки активизации регенеративного процесса в криптах [12]. Уровень деления крипт был снижен более чем наполовину по сравнению с нормой, а их длина и ширина были меньше [4]. Гистологическое исследование при тяжелом течении заболевания выявляло диффузную бугристость СО отключенных отделов толстой кишки, что свидетельствовало о лимфоидной гиперплазии и воспалительном процессе, затрагивающем слизистую оболочку с переходом на подслизистый слой [25, 37].

По данным многих авторов, изменения в отключенных отделах толстой кишки возникают

уже через 1–3 мес. На этой стадии заболевание характеризуется наличием клеточных элементов хронического воспаления, поверхностной экссудатацией, микроскопическими эрозиями и лимфофолликулярной гиперплазией. Крипт-абсцессы не были характерны для этой стадии, не отмечено разрушения структуры крипт. На основании полученных результатов предполагается, что после 3 мес в отключенных отделах кишки возникают умеренно выраженные воспалительные изменения СО с четкими отличиями от ЯК [23, 26, 38].

Дальнейшее изучение этой проблемы проводилось с целью выявления взаимосвязи и дифференциального диагноза КОТК с ЯК и болезнью Крона. С.К. Ма и соавт. указывали на возможность связи с воспалительными заболеваниями толстой кишки (21 больной). Из исследования исключили пациентов с ЯК и болезнью Крона. У большинства больных при гистологическом исследовании в биоптатах имелись неспецифические изменения с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией слабой или умеренной степени выраженности в собственной пластинке СО, небольшие повреждения крипт. Язвообразование, криптит и крипт-абсцессы, симулирующие язвенный колит, отмечались при наиболее тяжелых формах КОТК. Гранулемы, характерные для болезни Крона, были диагностированы в 2 случаях [27, 32, 36].

A.G. Lim и соавт. пришли к выводу, что КОТК может являться триггерным механизмом для развития ЯК в функционирующих отделах ободочной кишки [25]. На наш взгляд, это является предметом дискуссии: в практике ГНЦ колопроктологии не было подобных наблюдений.

A.P. Griffiths и соавт. сообщили о возникновении микрокарциноидов при КОТК. Это объясняется нейрогенной гиперплазией, которая была представлена пролиферативными изменениями клеток СО отключенной кишки, в частности отдельных, связанных с нейронами внежелудочной популяции, эндокринных клеток АПУД-системы [14].

В литературе описаны примеры диагностики КОТК с помощью рентгенологического метода. G.L. Lechner и соавт. при проктографии с двойным контрастированием выявили лимфофолликулярную гиперплазию в отключенных отделах в 30% наблюдений. Применение данного метода показало, что поражение занимало более 80% отключенной кишки. После закрытия колостомы у 66,7% больных зарегистрирована регрессия патологических изменений [24].

Многие исследователи отмечают снижение максимально переносимого объема содержимого с 157 до 87 мл через 3 мес после выключения различных отделов толстой кишки из кишечного пассажа при длине культы до 22 см. Связывают это с наличием инволютивных изменений культы толстой кишки. При этом не наблюдается измене-

ний в адаптационной способности прямой кишки и снижения ее чувствительности [24, 34, 37].

О роли бактериальной микрофлоры в отключенных отделах толстой кишки говорится в работах J.M. Harig и соавт., подчеркивающих, что основным звеном в патогенезе КОТК является бактериальный дисбаланс, приводящий не только к снижению количества КЦЖК, но и к нарушению защитной функции слизистой оболочки отключенных отделов ободочной и прямой кишки [19].

В связи со сложностью патогенеза заболевания в литературе существует значительное разнообразие мнений по поводу тактики лечения рассматриваемой категории больных. Изучение данной проблемы привело к разработке разнообразных способов консервативной терапии — от применения местных гормональных препаратов для купирования воспаления до попытки коррекции микрофлоры отключенной кишки и использования препаратов короткоцепочечных ЛЖК. Однако в настоящее время удовлетворенности результатами лечения не отмечено, отсутствует единая лечебная тактика. Это обусловлено тем, что патогенез заболевания недостаточно ясен и сроки закрытия кишечных стом окончательно не определены. Многим исследователям удавалось добиться макроскопической ремиссии, но при этом сроки наблюдения за больными с излеченным КОТК были минимальны и не указывались отдаленные результаты лечения [13, 16, 18, 35].

Сообщения ряда авторов свидетельствуют о том, что ежедневное введение в отключенный отдел толстой кишки препаратов, содержащих КЦЖК, приводит в течение 6 нед к исчезновению симптомов и эндоскопических признаков воспалительных изменений в отключенном отделе [9, 17, 20]. E.M. Kiely и соавт. получили положительный эффект от применения раствора КЦЖК при лечении КОТК у детей [21].

Противоположные результаты приводят C. Neut и соавт. (1997), которые на основании своих наблюдений считают преувеличенной роль бактериальной микрофлоры в отключенных отделах толстой кишки. Исследование проводилось на группе из 13 пациентов (8 мужчин и 5 женщин). Причинами выключения из кишечного пассажа различных отделов толстой кишки явились: у 3 больных — язвенный колит, у 2 — рак ободочной кишки, 3 пациента были оперированы в связи с осложненным течением дивертикулярной болезни ободочной кишки, 2 — по поводу ишио-ректального парапроктита и 2 — по поводу врожденных аномалий толстой кишки. Всем пациентам назначалось ежедневное орошение отключенных отделов толстой кишки раствором КЦЖК 2 раза в день в течение 2 нед. Раствор представлял собой смесь КЦЖК (уксусной, пропионовой и масляной) в определенных пропорциях. В группе кон-

троля (6 человек) использовалось введение изотонического раствора NaCl. Бактериологическое исследование микрофлоры выполнялось до начала лечения и после его завершения. Однозначного мнения о положительном эффекте применения растворов КЦЖК авторами не высказывается. По их данным, до начала лечения и после его окончания не было различий между контрольной и основной группами по количественному и качественному составу бактериальной микрофлоры. Лечение по данной методике привело к незначительному снижению воспалительных проявлений в отключенной кишке [30, 35].

В последующем предметом специального изучения С. Neut и соавт. (1997) [30] являлась теория повреждения клеток СО оксидом азота, концентрация которого увеличивается в отключенной кишке на фоне ослабления питания колоноцитов за счет дефицита КЦЖК. Повышенное содержание оксида азота в отключенной толстой кишке можно косвенно определить по двукратному увеличению числа бактерий, инактивирующих это соединение. По результатам проведенного авторами обследования 60 больных с КОТК, содержание бактерий, питающихся оксидом азота, составляет 46% от общего числа микроорганизмов, тогда как в контрольной группе — только 19%.

Таким образом, авторы утверждают, что микробный дисбиоз имеет собственное значение в развитии КОТК помимо патогенетической роли КЦЖК, недостаточность которых может быть компенсирована орошениями. Актуальность этой теории в вопросах терапии и профилактики КОТК недостаточно обоснована и требует дальнейших научных исследований.

Одним из направлений в лечении таких больных является использование противовоспалительных лекарственных средств — как стероидных гормонов, так и неспецифических противовоспалительных препаратов 5'-аминосалициловой кислоты. Н.В. Nijhof и соавт. отметили, что местная и общая гормонотерапия не приносит

эффекта [31]. Более того авторы свидетельствуют о прогрессировании воспалительных изменений у ряда больных при проведении лечения кортикостероидами. В то же время, по сведениям J.M. Lai и соавт., применение 5'-аминосалициловой кислоты в течение 6 нед оказывало положительное действие [22]. На фоне лечения были купированы боли в прямой кишке и значительно уменьшились выделения крови из заднего прохода. Авторы показали, что при КОТК могут быть эффективны клизмы с раствором 5'-аминосалициловой кислоты.

Заключение

Итак, по данным литературы, колит отключенной толстой кишки представляет собой заболевание с развитием воспалительных изменений в отключенных отделах толстой кишки и морфологической картиной неинфекционного колита. Патогенез заболевания остается до конца не изученным. Различные авторы утверждают, что ведущую роль следует отводить удалению из просвета кишки КЦЖК. На сегодняшний день нет убедительных свидетельств о предпочтении какого-либо одного метода консервативной терапии КОТК, что лишний раз указывает на сложность его патогенеза и необходимость интенсивного изучения этой проблемы как колопроктологами, так и гастроэнтерологами.

Одним из важных факторов в понимании патологического процесса при КОТК однозначно является положительное влияние восстановления пассажа естественного кишечного содержимого по отключенным отделам. При этом целесообразно проведение предоперационной терапии, направленной на уменьшение степени выраженности воспаления. Можно сделать предположительный вывод о необходимости применения препаратов КЦЖК и противовоспалительных средств в схеме предоперационной подготовки больных к реконструктивно-восстановительным операциям.

Список литературы

1. Белобородова Н.В., Белобородов С.М. Метаболиты анаэробных бактерий (летучие жирные кислоты) и реактивность макроорганизма // Антибиотикотерапия и химиотерапия. — 2000. — № 2. — С. 28–36.
2. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. — М., 1998. — С. 1–111.
3. Abbasakoor F., Mahon C., Boulos P.B. Diversion colitis in sigmoid neovagina // Colorectal Dis. — 2004. — Vol. 6. — P. 290–291.
4. Charles P., Orsay M.D., Donq O. et al. Diversion colitis in patients scheduled for colostomy closure // Dis. Colon Rectum. — 1993. — Vol. 36. — P. 366–367.
5. De Oliveira-Neto J.P., De Aguilar-Nascimento J.E. Intraluminal irrigation with fibers improves mucosal inflammation and atrophy in diversion colitis // Nutrition. — 2004. — Vol. 20, N 2. — P. 197–199.
6. Drut R., Drut R.M. Hyperplasia of lymphoglandular complex in colon segments in Hirschsprung's disease: a form of diversion colitis // Pediatr. Pathol. — 1992. — Vol. 12, N 4. — P. 575–581.
7. Edwards C.M., George B., Warren B. Diversion colitis—new light through old windows // Histopathology. — 1999. — Vol. 34, N 1. — P. 1–5.
8. Feakins R.M. Diversion proctocolitis with granulomatous vasculitis in a patient without inflammatory bowel disease // Histopathology. — 2000. — Vol. 36. — P. 88–93.
9. Ferguson C.M., Siegel R.J. A prospective evaluation of diversion colitis // Am. Surg. — 1991. — Vol. 57, N 1. — P. 46–49.
10. Frisbie J.H., Ahmed N., Hiraho I. et al. Diversion colitis in patients with myelopathy: clinical, endoscopic, and histopathological findings // J. Spinal Cord Med. — 2000. — Vol. 23, N 2. — P. 142–149.

11. *Giardiello F.M., Lazenby A.J., Bayless T.M.* The new cilitides, collagenous, lymphocytic, and diversion colitis // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 1995. — Vol. 24, N 3. — P. 717–729.
12. *Glutzer D.J., Glick M.E., Goldman H.* Proctitis and colitis following diversion of the fecal stream // *Gastroenterology.* — 1981. — Vol. 80, N 3. — P. 438–441.
13. *Grant N.J., van Kruiningen H.J., Hague S., West A.B.* Mucosal inflammation in pediatric diversion colitis: a quantitative analysis // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1997. — Vol. 25, N 3. — P. 273–280.
14. *Griffiths A.P., Dixon M.F.* Microcarcinoids and diversion colitis in a colon defunctioned for 18 years. Report of a case // *Dis. Colon Rectum.* — 1992. — Vol. 35, N 7. — P. 685–688.
15. *Guillemot F., Colombel J.F., Neut C.* et al. Treatment of diversion colitis by short chain fatty acids. Prospective and double-blind study // *Dis. Colon Rectum.* — 1991. — Vol. 34, N 10. — P. 861–864. Comment in: *Dis. Colon Rectum.* — 1992. — Vol. 35, N 5. — P. 511–512.
16. *Haas P.A., Fox T.A.Jr., Szilagyi E.J.* Endoscopic examination of the colon and rectum distal to a colostomy // *Am. J. Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 85, N 7. — P. 850–854.
17. *Hague S., Eisen R.N., West A.B.* The morphologic features of diversion colitis: studies of a pediatric population with no other disease of the intestinal mucosa // *Hum. Pathol.* 1993. — Vol. 24, N 2. — P. 211–219. Comment in: *Hum. Pathol.* — 1993. — Vol. 24, N 10. — P. 1150.
18. *Hague S., West A.B.* Diversion colitis — 20 years growing // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1992. — Vol. 15, N 4. — P. 281–283.
19. *Harig J.M., Sergeel K.H., Komorowski R.A., Wood C.M.* Treatment of diversion colitis with short chain fatty acid irrigation // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 320, N 1. — P. 23–28.
20. *Kealy W.F.* Colonic lymphoid — glandular complex (microbursa): nature and morphology // *J. Clin. Pathol.* — 1976. — Vol. 3. — P. 241–244.
21. *Kiely E.M., Ajayi N.A., Wheeler R.A., Malone M.* Diversion proctocolitis: response to treatment with short chain fatty acids // *J. Pediatr. Surg.* — 2001. — Vol. 36, N 10. — P. 1514–1517.
22. *Lai J.M., Chuang T.Y., Francisco G.E., Stayer J.R.* Diversion colitis: a cause of abdominal discomfort in spinal cord injury patients with colostomy // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 1997. — Vol. 78, N 6. — P. 670–671.
23. *Lavoine E., Vissuzane C., Cadiot G.* et al. Proctitis of diversion on an excluded rectum in patients with hemorrhagic rectocolitis // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1996. — Vol. 20, N 3. — P. 243–247.
24. *Lechner G.L., Frank W., Jantsch H.* et al. Lymphoid follicular hyperplasia in excluded colonic segments: a radiologic sign of diversion colitis // *Radiology.* — 1990. — Vol. 176, N 1. — P. 135–136.
25. *Lim A.G., Lim W.* Diversion colitis; a trigger for ulcerative colitis in the intstream colon // *Gut.* — 1999. — Vol. 44. — P. 279–282.
26. *Lu E.S., Lin T., Harms B.L.* et al. A sever case of diversion colitis with large ulcerations // *Am. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 90, N 9. — P. 1508–1510.
27. *Ma C.K., Gottlieb C., Haas P.A.* Diversion colitis: a clinicopathologic study of 21 cases // *Hum. Pathol.* — 1990. — Vol. 21, N 4. — P. 429–436.
28. *Morson B.C., Dawson I.M.P.* *Gastrointestinal pathology.* — 1st ed. — London: Blackwell Scientific Publications, 1972. — 485 p.
29. *Murray F.E., O'Brien M.J., Birkett D.H.* et al. Diversion colitis. Pathologic findings in a resected sigmoid colon and rectum // *Gastroenterology.* — 1987. — Vol. 93, N 6. — P. 1404–1408.
30. *Neut C., Guillemot F., Colombel J.F.* Nitrate-reducing bacteria in diversion colitis: a clue to inflammation // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — Vol. 42, N 12. — P. 2577–2580.
31. *Nijhof H.W., Claassen A.T., Delemarre J.B.* Colostomy as a cause of deverification colitis in a blind-ended bowel segment // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* — 2006. — Vol. 11, N 150 (suppl. 10). — P. 559–562.
32. *Ordein J.J., Di Lorenzo C., Flores A., Hyman P.E.* Diversion colitis in children with severe gastrointestinal motility disorders // *Am. J. Gastroenterol.* — 1992. — Vol. 87, N 1. — P. 88–90.
33. *Orsay C.P., Kim D.O., Pearl R.K., Abcarian H.* Diversion colitis in patient scheduled for colectomy closure // *Dis. Colon Rectum.* — 1993. — Vol. 36, N 4. — P. 366–367.
34. *Roe A.M., Warren B.F., Brodribb A.J., Brown C.* Diversion colitis and involution of the defunctioned anorectum // *Gut.* — 1993. — Vol. 34, N 3. — P. 382–385.
35. *Roediger W.E.N.* The starved colon diminished mucosal nutrition, diminished absorption, and colitis // *Dis. Colon Rectum.* — 1990. — Vol. 33. — P. 858–862.
36. *Toolenaar T.A., Freundt I., Huikeshoven F.J.* et al. The occurrence of diversion colitis in patients with a sigmoid neovagina // *Hum. Pathol.* — 1993. — Vol. 24, N 8. — P. 846–849.
37. *Warren B.F., Shepherd N.A., Bartolo D.C., Bradfield J.W.* Pathology of the defunctioned rectum in ulcerative colitis // *Gut.* — 1993. — Vol. 34, N 4. — P. 514–516.
38. *Whelan R.L., Abramson D., Kim D.S., Hashmi H.F.* Diversion colitis. A prospective study // *Surg. Endosc.* — 1994. — Vol. 8, N 1. — P. 19–24.

УДК 616-006.443-07+616.13/.16-002-07

Атипичный лимфогранулематоз или типичный ANCA-ассоциированный васкулит с поражением печени и кишечника?

Е.А. Лукина, Е.П. Сысоева, Г.А. Суханова, Г.М. Галстян, А.В. Гржимоловский, С.Р. Карагюлян, Г.А. Франк

(Гематологический научный центр РАМН, Москва)

Atypical lymphogranulomatosis or typical ANCA-associated vasculitis with liver and intestinal involvement?

Ye.A. Lukina, Ye.P. Sysoyeva, G.A. Sukhanova, G.M. Galstyan, A.V. Grzhimolovsky, S.R. Karagulyan, G.A. Frank

Цель исследования. Продемонстрировать сложность дифференциальной диагностики клинических форм гранулематозных болезней.

Материал и методы. В статье приводится описание фатального течения заболевания, ведущими симптомами которого были длительная интермиттирующая лихорадка, гранулематозное поражение легких, холестатическое гранулематозное поражение печени, нефротический синдром, ишемическое поражение кишечника. Дифференциальный диагноз проводился между ANCA-ассоциированным васкулитом, первичным склерозирующим холангитом и лимфогранулематозом.

Результаты. Морфологический анализ материалов аутопсии дал основание заключить, что в данном клиническом случае имело место сочетание двух заболеваний: лимфогранулематоза и системного васкулита. Однако обзор литературы, посвященной ANCA-ассоциированным васкулитам, и особенности клинического течения заболевания дают основания для сомнений и размышлений.

Ключевые слова: гранулематозный гепатит, ANCA-ассоциированный васкулит, лимфогранулематоз, нефротический синдром.

Aim of investigation. To demonstrate complexity of differential diagnostics of granulomatous diseases clinical forms.

Stuff and methods. Article presents a case of disease with fatal course, which leading signs included longstanding intermittent fever, granulomatous pulmonary lesion, cholestatic granulomatous lesion of the liver, nephrotic syndrome, ischemic lesion of intestine. Differential diagnosis was carried out between ANCA-associated vasculitis, primary sclerosing cholangitis and lymphogranulomatosis.

Results. Morphological analysis of the autopsy samples give ground to conclude, that patient had combination of two diseases: lymphogranulomatosis and systemic vasculitis. However, the literature review devoted to ANCA-associated vasculites, and features of clinical course entitle doubts and reflections.

Key words: granulomatous hepatitis, ANCA-associated vasculitis, lymphogranulomatosis, nephrotic syndrome.

Наличие гранулем — доминирующий гистологический признак гетерогенной группы гранулематозных болезней (более 70 названий), общими характеристиками которых являются иммунные нарушения, склонность к хроническому

течению и системному поражению кровеносных сосудов. Гранулематозные болезни крайне сложны для патоморфологической диагностики. Правильное диагностическое заключение патоморфолога определяет направленность патогенетической терапии [3].

Согласно определению, гранулема — это очаг продуктивного воспаления, имеющий вид плотного узелка, состоящий из компактного скопления макрофагов и (или) эпителиоидных клеток, в котором могут обнаруживаться также лимфоциты, плазмоциты, нейтрофилы или эозинофилы, фибробласты и зоны склероза, деструктивные изменения и участки некроза [6, 16].

С позиции иммунолога гранулема представляет собой очаг иммунного воспаления (вариант клеточного иммунного ответа — гиперчувствительность замедленного типа), основными компонентами которого выступают моноциты/макрофаги, Т-лимфоциты (CD4+) и эндотелий. Взаимодействие и активация перечисленных клеток сопровождаются выделением различных цитокинов (IFN- γ , TNF- α , TNF- β , IL-1, IL-6), вызывающих местные (некроз и деструкция тканей, активация фибробластов, синтез коллагена, фиброзное замещение тканей органов) и общие (лихорадка, острофазный ответ и др.) проявления [4, 5].

Для терапевта наличие гранул в биоптате ассоциируется с трудностями дифференциальной диагностики заболеваний инфекционно-воспалительной и опухолевой природы. В отдельных случаях проблемы возникают при разграничении туберкулеза и лимфогранулематоза, при котором опухолевые элементы (многоядерные клетки Березовского—Штернберга и их одноядерные аналоги — клетки Ходжкина) составляют меньшинство и находятся в полиморфном окружении клеток реактивной природы: лимфоцитов (как правило, CD4+ Т-клеток), гистиоцитов, эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов [2].

Еще более сложна дифференциальная диагностика гранулематозных болезней неизвестной этиологии, к которым относятся саркоидоз, болезнь Крона, панникулит, гистиоцитоз из клеток Лангерганса и некротизирующие васкулиты с гранулематозом. Наиболее известным представителем некротизирующих васкулитов является гранулематоз Вегенера, имеющий яркую клинику в виде некротического поражения верхних дыхательных путей, легких и почек. Значительно меньше изучены и недостаточно известны две другие клинические формы — микроскопический полиангиит и аллергический ангиит с гранулематозом (синоним — синдром Черджа—Стросса). Эти заболевания на основе сходства клинических и морфологических проявлений, а также единых принципов лечения с 1994 г. объединены с гранулематозом Вегенера в общую группу так называемых ANCA-ассоциированных васкулитов [1, 9].

Патогенез ANCA-ассоциированных васкулитов предположительно связывают с действием средовых факторов (бактерий, вирусов) и наличием генетических дефектов иммунной системы (нарушение функции Т-лимфоцитов). Гипотетически неизвестный средовой агент вызывает появление

(экспрессию) на поверхности циркулирующих нейтрофилов цитоплазматических белков (миелопероксидаза, эластаза, протеиназа-3 и др.), которые служат мишенями для образования аутоантител (антитела к цитоплазматическим структурам нейтрофилов — *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* — ANCA). В дальнейшем связывание ANCA с поверхностью нейтрофилов вызывает преждевременную дегрануляцию этих клеток и выброс агрессивных ферментов в процессе трансэндотелиальной миграции нейтрофилов, что сопровождается повреждением стенки сосуда и развитием так называемого «слабоиммунного» («pauci-immune») воспаления с возможным образованием гранул. Клиническим проявлением этих событий становится генерализованный некротизирующий васкулит с развитием ишемических повреждений внутренних органов [9, 12, 14].

У многих пациентов заболевание начинается с неспецифических симптомов — потери массы тела, лихорадки, ночных потов; наиболее типичные проявления — поражение легких и почек. Нефропатия может быть представлена быстро прогрессирующим гломерулонефритом, нефротическим синдромом, бессимптомной протеинурией и микрогематурией. Характерной особенностью ANCA+ гломерулонефрита является отсутствие артериальной гипертензии. Часто встречается поражение кожи по типу пурпуры с изолированными язвами и инфарктами ногтевого ложа, редко — поражение периферической нервной системы, желудочно-кишечного тракта и сердца. Спектр клинических проявлений варьирует при различных клинических формах. При микроскопическом полиангиите типичны лихорадка и поражение почек с развитием «слабоиммунного» некротизирующего гломерулонефрита (pauci-immune necrotizing crescentic glomerulonephritis), для которого характерны отсутствие отложений иммунных комплексов в стенках капилляров и быстрое прогрессирование поражения почек с развитием гломерулосклероза, диффузного интерстициального фиброза и почечной недостаточности [1, 7, 13].

Аллергический ангиит и гранулематоз (синдром Черджа—Стросса) отличаются наличием тяжелого бронхообструктивного синдрома, имитирующего астму. Приступы астмы бывают первым и в течение длительного времени единственным проявлением болезни; характерны мигрирующие эозинофильные инфильтраты в легких. Генерализация процесса развивается через несколько месяцев или лет после появления приступов астмы; первым признаком может стать высокая эозинофилия в крови (более 1500 в 1 мкл). Типично поражение кожи (пурпура, крапивница), периферических нервов (множественный асимметричный неврит) и желудочно-кишечного тракта в виде ишемического энтерита и колита с абдоминальными, нередко с

развитием хирургических осложнений (перфорация кишечной стенки, кишечная непроходимость или профузное кровотечение). Часто возникает поражение сердца в виде пери-, мио- и эндокардита, коронарита с развитием стенокардии и инфаркта миокарда, нарушением ритма и проводимости, которые являются основной причиной смерти больных [1, 10].

Диагностика ANCA-ассоциированных васкулитов базируется на характерной клинической и морфологической картине (фибриноидный некроз и воспаление стенки сосудов в биоптатах, полученных из пораженных тканей), а также на выявлении серологических маркеров — с-ANCA (антитела к миелопероксидазе, эластазе, лактоферрину; характерны для гранулематоза Вегенера) или р-ANCA (антитела к протеиназе 3; характерны для микроскопического полиангиита и синдрома Черджа—Стросса) [1, 9].

Лечение ANCA-ассоциированных васкулитов состоит в назначении иммуносупрессии, степень которой зависит от распространенности васкулита и тяжести развившихся осложнений. При локальных вариантах для индукции ремиссии используют монотерапию преднизолоном или метотрексатом, при генерализованных и тяжелых почечных вариантах — комбинированное лечение глюкокортикоидами и циклофосфаном. К сожалению, побочные эффекты иммуносупрессивной терапии регистрируются у 43% больных и часто по своей выраженности превосходят тяжесть проявлений самой болезни. Как следствие врачу приходится постоянно балансировать между необходимостью подавления активности васкулита и предотвращением развития угрожающих жизни осложнений медикаментозной терапии [1, 9].

В качестве клинического примера исключительной трудности дифференциальной диагностики гранулематозных поражений и фатального течения заболевания приводим описание истории болезни больной М.С., 1956 года рождения, находившейся на лечении в ГНЦ РАМН с декабря 2005 г. по май 2006 г.

Из анамнеза: atopическая бронхиальная астма (приступы начались в 27 лет, купировались ингаляционными глюкокортикоидами, прекратились спонтанно в возрасте 46 лет); аллергический ринит; аллергические реакции на пенициллин и другие лекарственные препараты; холецистэктомия (в возрасте 35 лет) по поводу желчнокаменной болезни; аппендэктомия (в 39 лет).

В июле 2004 г. без видимой причины появились резкая слабость и непостоянная лихорадка, послужившие основанием для обследования. При рентгенографии выявлено очаговое поражение левого легкого, первоначально расцененное как бронхопневмония. Однако ввиду отсутствия положительной динамики рентгенологических изменений на фоне антибиотикотерапии 30.11.2004 г.

выполнена диагностическая торакотомия с резекцией очагов поражения. При гистологическом исследовании выявлена картина гранулематозного воспаления с обширными участками некроза и эозинофильной инфильтрацией; опухолевых клеток не обнаружено. Проведено дополнительное обследование для исключения паразитарной инфекции и туберкулеза. Диагноз остался неясным. Назначение *ex juvantibus* туберкулостатиков сопровождалось тяжелой анафилактической реакцией, что заставило прекратить лечение. В течение следующих 12 мес сохранялись интермиттирующая лихорадка (без других клинических проявлений) и стабильная рентгенологическая картина (по данным рентгенографии и компьютерной томографии): уплотнение междолевой плевры и единичный очаг фиброзного характера слева, немногочисленные лимфоузлы в ретростеральном пространстве. Для купирования лихорадки эпизодически принимала нестероидные противовоспалительные средства. Проводились повторные обследования, нацеленные на диагностику туберкулеза, паразитарных или других инфекций — безрезультатно. Повторная тест-терапия противотуберкулезными препаратами (май 2005 г.) привела к развитию острого лекарственного гепатита (желтуха и подъем активности трансаминаз до 20 норм). После отмены туберкулостатиков желтуха разрешилась, показатели трансаминаз нормализовались. В связи с сохранением лихорадки и отрицательными результатами очередного обследования в инфекционном стационаре (ноябрь 2005 г.) больная переведена в ГНЦ РАМН.

При поступлении (26.11.2005 г.): состояние средней тяжести; повышенного питания; ежедневные подъемы температуры до 38–39 °С. Периферическая лимфаденопатия отсутствует; пальпируется плотный край печени на 1–2 см ниже края реберной дуги; селезенка не пальпируется. Аускультативная картина в легких без особенностей; сердце — умеренная тахикардия до 90 ударов в минуту, ритм правильный. Проведенный в клинике комплекс инструментальных и лабораторных исследований позволил выявить следующую патологию:

— легкая нормохромная анемия с выраженной воспалительной диспротеинемией и повышением содержания фибриногена сыворотки крови до 15,5 г/л (норма 2,0–4,0);

— лабораторные признаки холестаза — повышение уровня *щелочной фосфатазы* (ЩФ) и *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) до 5–6 норм в отсутствии гипербилирубинемии, цитолиза и маркеров вирусных гепатитов; белково-синтетическая функция печени не нарушена (см. таблицу);

— небольшое увеличение размеров печени и селезенки (УЗИ: размеры селезенки 135×55 мм при норме 110×45 мм);

Динамика основных лабораторных показателей у больной М.С.

Показатель (норма)	При поступлении (26.11.2005 г.)	Через 3 нед после начала лечения глюкокортикоидами (01.02.2005 г.)	Через 10 дней после первой лапаротомии (01.03.2005 г.)	После пульс-терапии метипредом и циклофосфаном (04.04.2005 г.)	29.04.2005 г. (mors 02.05.2005 г.)
Гемоглобин, 120,0–140,0 г/л	94,0	127,0	95,0	44,0	60,0
Тромбоциты, 180,0–320,0×10 ⁹ /л	280,0	170,0	340,0	40,0	27,0
Лейкоциты, 4,0–9,0×10 ⁹ /л	5,5	8,8	5,4	0,3	4,0
Билирубин, до 20,5 мкмоль/л	15,0	8,0	5,0	56,0	320,0
Общий белок, 65,0–85,0 г/л	85,0	61,0	49,0	46,0	57,0
Альбумин, 40,0–53,0 г/л	44,0	38,0	23,0	28,0	
Щелочная фосфатаза, до 190,0 и.л	870,0	180,0	670,0	430,0	770,0
Креатинин, 40,0–110,0 мкмоль/л	82,0	75,0	95,0	117,0	**
Фибриноген, 2,0–4,0 г/л	11,5 (15,5*)	3,6	6,0	5,5	3,1

*Максимальное значение перед началом лечения глюкокортикоидами.

**Постоянная гемодиализация.

— немногочисленные лимфоузлы в ретростеральном пространстве средостения (максимально до 2 см в диаметре) — без отрицательной динамики по сравнению с исследованием в начале заболевания (сентябрь 2004 г.) и через полгода после резекции легкого (март 2005 г.);

— положительный тест на перинуклеарные антитела к цитоплазматическим структурам нейтрофилов (p-ANCA+ = 1/20), другие тесты, характерные для аутоиммунных заболеваний (в том числе антимитохондриальные антитела), отрицательные.

Наличие гепатомегалии, маркеров холестаза и p-ANCA послужило основанием для проведения диагностической биопсии печени. Морфологический анализ биоптата позволил выделить 3 группы изменений: 1) выраженная белковая дистрофия гепатоцитов и отложения желто-бурого пигмента в их цитоплазме, расширение и фиброз портальных трактов, обильная инфильтрация эозинофильными гранулоцитами с примесью лимфоцитов, плазмочитов, гистиоцитов; выявлены эпителиоидные клетки и единичные эпителиоидно-клеточные гранулемы; 2) отчетливая пролиферация одних желчных протоков и фиброз других, иногда в виде плотного концентрического фиброза — «луковичной шелухи»; 3) картина васкулита — стенки артерий резко утолщены, частично склерозированы и гиалинизированы; эндотелий набухший, выражена пролиферация артериол. *Предварительное заключение патоморфолога:* в биоптате печени — картина васкулита и гранулематозного воспаления.

Наличие лабораторных маркеров холестаза, морфологической картины поражения желчных протоков и желчнокаменной болезни в анамнезе служило основанием для вероятного диагноза хронического холестатического заболевания печени. Присутствие сывороточных p-ANCA свидетельствовало в пользу *первичного склерозирующего холангита* (ПСХ), так как этот лабораторный симптом наблюдается у 88–94% больных ПСХ [11, 15]. Наличие эпителиоидно-клеточных гранул в биоптате печени более характерно для начальных стадий *первичного билиарного цирроза* (ПБЦ) [8, 11]. Однако отсутствие анамнестических сведений о длительности холестаза (до поступления в нашу клинику исследование ферментов холестаза не проводилось) и наличие лихорадки не позволяли считать диагноз ПСХ или ПБЦ окончательным.

Ярко выраженная картина васкулита в биоптате печени заставляла повторно обсуждать диагноз ревматического заболевания. Отсутствие клинических симптомов поражения соединительной ткани и негативные результаты лабораторных «ревматических» тестов явились основанием для исключения диагноза системной красной волчанки. Вслед за этим «предметом для дискуссии» стал вопрос о природе ANCA-ассоциированного васкулита: вторичный, осложнивший течение хронического холестатического заболевания печени (ПСХ/ПБЦ) или склерозирующий холангит и гранулематозный гепатит являются следствием системного ANCA-ассоциированного васкулита?

Диагностические сомнения «рассеялись» с появлением (через месяц после поступления в клинику) лабораторной картины поражения почек: неселективная клубочковая протеинурия, цилиндрурия, небольшая эритроцитурия в отсутствии артериальной гипертензии. Был сформулирован рабочий диагноз — системный ANCA-ассоциированный васкулит с поражением почек (нефротический синдром) у больной хроническим холестатическим заболеванием печени. Пациентке назначили иммунодепрессивную терапию глюкокортикоидными гормонами (дексаметазон 16 мг/сут в течение 3 дней с последующим переходом на преднизолон 50 мг/сут внутрь) и плаквенилом (400 мг/сут). В связи с выраженной гиперкоагуляцией иммуносупрессию сочетали с профилактической антикоагулянтной терапией (фраксипарин 0,3 мл в сутки с переходом на сулодексид).

На фоне терапии был достигнут четкий положительный ответ: регресс лихорадки, нормализация содержания фибриногена плазмы (15,5→3,6 г/л), повышение уровня гемоглобина с 94 до 127 г/л, между тем сохранялась стойкая протеинурия. К этому времени (23.01.2006 г.) были получены результаты иммуногистохимического исследования клеток печени и морфологического анализа трепанобиопсии костного мозга, проведенной перед началом иммунодепрессивной терапии в порядке диагностического скрининга. В трепанобиоптате отмечались: умеренное преобладание жирового костного мозга над деятельным; признаки дизэритро- и дизмегакариоцитопоза; относительное увеличение количества эозинофилов, отдельные лимфоциты, макрофаги и плазмциты. Наряду с этим в некоторых полостях лимфоциты отсутствовали, строма была диффузно фиброзирована, «в ней очень рыхло располагались лимфоциты, эозинофильные гранулоциты, плазмциты, в том числе двуядерные, гистиоциты, макрофаги, а также клетки Ходжкина и Березовского—Штернберга. Заключение: специфическое поражение костного мозга при лимфогранулематозе».

Иммуногистохимический анализ биоптата печени выявил в зонах расширенных портальных трактов массивную пролиферацию CD3+, CD43+, CD45RO+ Т-лимфоидных клеток; единичные крупные клетки CD15—, CD30—; единичные В-лимфоидные клетки (CD20+, CD45RA+); 20% Ki67+ клеток. Заключение: «выявленные в биоптате изменения соответствуют картине лимфо-пролиферативного процесса. Они крайне подозрительны на наличие Т-клеточной лимфомы или лимфогранулематоза».

В свете полученных новых данных были пересмотрены гистологические препараты биоптата легкого, полученного при торакотомии 16 мес назад. Однако пристрастный морфологический анализ выявил картину гранулематозного процес-

са без признаков специфичности с обширными очагами некроза; изменений, свойственных лимфогранулематозу или Т-клеточной лимфоме, в биоптате не обнаружено.

В этот период состояние и самочувствие больной было вполне удовлетворительным: лихорадка, периферическая лимфаденопатия и спленомегалия отсутствовали; сохранялась «застывшая» картина увеличения лимфатических узлов средостения (без отрицательной динамики по сравнению с предыдущими исследованиями). С учетом удовлетворительного состояния пациентки, отсутствия доступных для биопсии периферических лимфоузлов и наличия нефротического синдрома было решено продолжить иммуносупрессивную терапию, осуществить диагностическую биопсию почки и повторить трепанобиопсию костного мозга (через 4–6 нед). Но через неделю у больной появились нарастающие боли в эпигастрии, первоначально расцененные как острый (стероидный) гастрит, заставившие сначала снизить дозу преднизолона, затем перейти на парентеральное введение поддерживающих доз. Несмотря на активное лечение антисекреторными препаратами, болевой синдром нарастал, появились симптомы «острого живота». Диагностическая лапароскопия выявила гангрену тонкой кишки, была проведена лапаротомия с резекцией терминального отдела подвздошной кишки (70 см).

При микроскопическом исследовании выявлены картина гнойного расплавления всех слоев стенки кишки, тромбоз всех сосудов; в брыжейке кишки — *отек, резкое утолщение стенок артерий и артериол, инфильтрация их адвентициального и местами мышечного слоя макрофагами, гистиоцитами, сегментоядерными гранулоцитами, лимфоцитами; в просветах части артерий — смешанные тромбы, некоторые с начальными признаками организации*. В лимфатических узлах брыжейки отмечены отек, полнокровие, расширение синусов и слушивание их эндотелия. Опухолевого поражения в резецированном участке кишки и лимфоузлах брыжейки не обнаружено.

После операции больная получала постоянную антикоагулянтную терапию гепарином (20–30 тыс. ЕД/сут) и поддерживающую дозу преднизолона (60 мг внутривенно). Послеоперационный период протекал тяжело: выраженный болевой абдоминальный синдром; картина динамической кишечной непроходимости, в последующем — диарея, анасарка, тяжелые электролитные расстройства, глубокая гипопроотеинемия (40–50 г/л) и гипоальбуминемия (18–20 г/л), развитию которых способствовал персистирующий нефротический синдром с протеинурией до 15 г/сут. Проводилась массивная заместительная терапия альбумином; трансфузии свежезамороженной плазмы сопровождались тяжелыми аллер-

гическими реакциями (лихорадка, крапивница, бронхоспазм).

В конце второй недели послеоперационного периода состояние больной удалось стабилизировать; разрешился парез желудочно-кишечного тракта. Однако возобновилась высокая лихорадка, резистентная к антибиотикотерапии, что в сочетании с картиной нефротического синдрома было расценено как рецидив системного васкулита. Был проведен второй курс пульс-терапии (метипред 500 мг/сут в течение 3 дней) с последующим переходом на прием преднизолона внутрь (60 мг/сут). На фоне лечения температура нормализовалась, отечный синдром уменьшился, но протеинурия сохранялась. С целью подготовки к диагностической биопсии почки круглосуточная инфузионная терапия гепарином была заменена подкожным введением фраксипарина, что вызвало резкое ухудшение состояния больной. Внезапно появились резкая слабость, адинамия, нестабильность гемодинамики, тяжелая гиперкоагуляция в коагулограмме. Состояние было расценено как острый ДВС-синдром, что потребовало возобновления постоянной гепаринотерапии и отмены нефробиопсии ввиду высокого риска геморрагических осложнений.

С этого периода тяжесть состояния больной определялась прогрессирующим поражением почек: анасарка, массивная протеинурия с развитием глубокой гипопротемией (39–43 г/л при норме 65–85 г/л), гипоальбуминемии (16–18 г/л при норме 40–53 г/л) и начальными признаками почечной недостаточности (повышение уровня мочевины и креатинина). Консилиум с участием нефрологов принял решение провести пульс-терапию метипредом (1000 мг/сут внутривенно в течение 3 дней) в сочетании с циклофосфаном (600 мг/сут внутривенно в течение 2 дней) с последующим переходом на прием преднизолона внутрь в дозе 60 мг/сут. На 5-й день курса у больной развились миелотоксический агранулоцитоз и сильнейший болевой абдоминальный синдром, рефрактерный к спазмолитикам и анальгетикам, сопровождавшийся появлением симптомов раздражения брюшины. Подозрение на несостоятельность анастомоза в зоне резецированной кишки заставило провести диагностическую лапаротомию с ревизией брюшной полости (4.04.2006 г., через 6 нед после первой лапаротомии). На операции выявлены массивный спаечный процесс (сальник фиксирован сращениями к брюшной стенке, подлежащим петлям кишечника, нижней поверхности печени) и признаки жирового панкреонекроза (поджелудочная железа уплотнена, отечна, под капсулой бляшки стеатонекрозов, в отлогах местах брюшной полости небольшое количество экссудата с высоким содержанием амилазы – 1100 ЕД, при этом амилаза сыворотки крови оставалась нормальной). Другой патологии

не обнаружено, размеры печени и селезенки в норме, проведена биопсия сальника и печени.

При морфологическом исследовании биоптата сальника опухолевых клеток не найдено (очаги одноядерных клеток с ячеистой цитоплазмой – ксантомные клетки). В биоптате печени имело место нарастание патологических изменений: «балочная структура печени частично стерта; гепатоциты с явлениями выраженной крупно-, мелкокапельной жировой дистрофии; область портальных трактов расширена, выявляются массивные полиморфно-клеточные инфильтраты (лимфоидные клетки, лейкоциты, гистиоциты, единичные крупные многоядерные клетки)». Окраска на амилоид (конго-красным) отрицательная. При иммуногистохимическом исследовании в зоне портальных трактов печени обнаружены лимфоидные клетки с маркерами Т-лимфоцитов (преимущественно CD4+), немногочисленные крупные клетки CD15–, CD30+. Сделано заключение: «выявленные в биоптате печени изменения крайне подозрительны на наличие опухоли лимфоидной природы. Дифференциальный диагноз следует проводить между Т-клеточной лимфомой и лимфогранулематозом (07.04.2006 г.)».

Течение заболевания в послеоперационный период было фатальным: острая дыхательная недостаточность, нестабильность гемодинамики и анурия, требовавшие применения *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ), нарастающих доз вазопрессоров и процедур экстракорпорального очищения крови (гемодиализация). В первые дни после операции состояние больной расценивалось как септический шок, развившийся на фоне миелотоксического агранулоцитоза. Однако анурия, потребность в ИВЛ и вазопрессорах сохранялись и после выхода из состояния агранулоцитоза; не разрешался парез кишечника; отмечались повторные желудочно-кишечные кровотечения, источником которых служили эрозивные повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. При оценке неврологического статуса выявлено наличие полинейропатии и вялого тетрапареза.

С первого дня послеоперационного периода больной проводилась массивная антибактериальная терапия комбинацией 2–3 препаратов (меронем, ванкомицин, сульперазон, амикацин, линезолид) в сочетании с профилактической противогрибковой терапией (дифлюкан), заместительная трансфузионная терапия компонентами крови, парентеральное питание, антикоагулянтная терапия гепарином (круглосуточная инфузия 500 ЕД/ч), поддерживающее лечение глюкокортикоидными гормонами. На этом фоне появилась и неуклонно нарастала желтуха, показатели билирубина повысились до 20 норм (400 ммоль/л), преимущественно за счет прямой фракции (320 ммоль/л), сохранялись высокие показатели ЩФ (4–5 норм), ГГТП (8–10

норм), триглицеридов (2–3 нормы). Несмотря на проводимую интенсивную терапию, состояние больной прогрессивно ухудшалось и через 30 дней после второй лапаротомии она скончалась.

Клинический диагноз: ANCA-ассоциированный васкулит с поражением почек, печени, легких. Хроническое холестатическое заболевание печени (ПСХ? ПБЦ?)

На аутопсии выявлены гепатомегалия (масса 2300 г) и спленомегалия (900 г), консистенция органов была «дряблой». Размеры периферических лимфатических узлов (подмышечные и паховые) не превышали 0,5 см в диаметре; лимфоузлы в корнях легких, средостении и парааортальные были увеличены до 3,5 см, в воротах печени и селезенки, брыжеечные и забрюшинные — до 1,2 см («дряблой» консистенции). Почки значительно увеличены в размерах (14×6×4 см, масса 550 г). В легких картина пневмонии. Видимых опухолевых разрастаний не обнаружено.

При микроскопическом анализе материала аутопсии имела место следующая картина:

- в печени — полная дискомплексация печеночных балок, выраженная дистрофия и некроз больших групп гепатоцитов, местами — нескольких долек; склероз желчных протоков, склероз и гиалиноз артерий и артериол; в резко расширенных портальных трактах — значительная инфильтрация полиморфного состава: лимфоциты, плазмциты, эозинофильные гранулоциты, клетки Ходжкина и Березовского—Штернберга;

- в почках — дистрофия и некроз эпителия канальцев, местами — признаки регенерации эпителия извитых канальцев, в просветах которых бесструктурные эозинофильные массы; склероз и гиалиноз клубочков; в интерстиции коркового слоя очаги лимфоидной инфильтрации; склероз и гиалиноз стенок артерий, периваскулярный склероз;

- в селезенке — поля гиалинизированной фиброзной ткани, в которой рыхло расположены двух- и многоядерные клетки, лимфоциты, плазмциты, единичные эозинофилы; склероз и гиалиноз клеток артерий, периваскулярный склероз; аналогичные изменения сосудов и клеточные инфильтраты обнаружены в костном мозге и лимфатических узлах;

- в поджелудочной железе — множественные очаги коагуляционного некроза; перидуктальный и периваскулярный склероз; в легких — очаги фибринозно-гнойной пневмонии; в ткани головного мозга — сладжи эритроцитов, фибриновые тромбы в микрососудах, периваскулярный и перипеллюлярный отек.

Положительная окраска с конго-рот выявила отложения амилоида.

Патологоанатомический диагноз был следующим. **Основное заболевание:** 1) лимфогранулематоз с поражением печени, селезенки, лимфатических узлов (средостения, забрюшинных, ворот

печени, селезенки) и костного мозга (плоских и трубчатых костей); 2) системное заболевание соединительной ткани: васкулит, склерозирующий холангит.

Осложнения: распространенный амилоидоз. Двусторонняя очагово-сливная фибринозно-геморрагическая пневмония. Коагуляционный некроз поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки. ДВС-синдром: сладжи эритроцитов и фибриновые тромбы в микроциркуляторном русле легких, головного мозга, почек ...

В патологоанатомическом эпикризе указано, что «клиническая картина лимфогранулематоза была атипичной, так как развернутая картина васкулита и холангита маскировала клинику лимфогранулематоза... Системное заболевание соединительной ткани в виде васкулита и холангита на основании клинико-морфологических данных расценено как самостоятельное заболевание, однако категорически исключить их паранеопластическую природу при *латентно текущем лимфогранулематозе* не представляется возможным».

Дискуссия

«Если главная масса ошибок патологоанатомов по биопсийному материалу приходится вообще на лимфатические узлы, то среди заболеваний последних на первом месте стоят ошибки именно в отношении лимфогранулематоза» (И.В. Давыдовский) [2].

Диагноз у больной М.С. вызывал сомнения и оставался предметом острой дискуссии от первого до последнего дня пребывания пациентки в клинике. Однако патологоанатомический диагноз лимфогранулематоза оставил без ответа все «дискуссионные» вопросы.

Наличие «лихорадки неясного генеза» всегда направляет диагностический поиск в сторону заболеваний опухолевой природы. С подозрением на опухоль у больной выполнили резекцию легкого и обнаружили гранулематозно-некротическое поражение без признаков специфичности. В дальнейшем поражение легких не рецидивировало, однако лихорадка сохранялась, что свидетельствует о наличии поражения других органов. Через год после резекции легкого проведена диагностическая биопсия печени, которая выявила склерозирующий холангит, васкулит и гранулематозное поражение, которое расценено как лимфогранулематоз или Т-клеточная лимфома. Вместе с тем концепция опухолевого поражения печени плохо согласуется с клиническим течением заболевания: продолжительность жизни больной составила 22 мес от появления лихорадки. В течение этого времени развитие желтухи наблюдали дважды: 1) при лечении туберкулостатиками с полным восстановлением функции печени после их отмены; 2) в последние три недели жизни боль-

ной — на фоне массивной лекарственной терапии. На протяжении остального периода наблюдения синтетическая и клиренсовая функции печени были сохранены, тогда как ее диффузное поражение при лимфогранулематозе соответствует IV стадии заболевания и характеризуется крайней агрессивностью течения и резистентностью ко всем видам терапии (продолжительность жизни больных редко превышает 6 мес).

Диагноз лимфогранулематоза не дает четкого объяснения природы тяжелейшего поражения почек, которое развилось через 18 мес после дебюта лихорадки (до этого регулярные анализы мочи патологии не выявляли) и через 4 мес завершилось развитием острой почечной недостаточности. На аутопсии опухолевого поражения почек не отмечено.

С позиции «лимфогранулематоза» остаются «случайными событиями» повторные абдоминальные кризы (с развитием ишемического илеита и жирового панкреонекроза), так как морфологический анализ биоптатов тканей, полученных из очагов поражений, и материала аутопсии не выявил опухолевого поражения кишечника и поджелудочной железы. Осталась неясной природа дыхательной и сосудистой недостаточности, атонического пареза кишечника и вялого тетрапареза, наблюдавшихся в течение последних 4 нед жизни больной.

Нельзя не сказать о необычной морфологической картине поражения селезенки на аутопсии: «поля гиалинизированной фиброзной ткани, в которой рыхло расположены двух- и многоядерные клетки, лимфоциты, плазмциты...» Поражение лимфоидных органов на поздних стадиях лимфогранулематоза, как правило, характеризуется массивным опухолевым ростом.

Еще больше вопросов вызывает природа «амилоидоза», который имел стремительное (1,5–2 мес!) развитие, поскольку в прижизненных биоптатах легких, печени (от декабря 2005 и апреля 2006 г.), подвздошной кишки и сальника амилоидоз выявлен не был.

Таким образом, патологоанатомический диагноз лимфогранулематоза не объясняет природу поражения легких, почек и кишечника и ставит новые вопросы. Вместе с тем именно легкие, почки и кишечник были органами-мишенями, поражение которых служило основной точкой приложения диагностических и лечебных мероприятий, в том числе пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном. Возникшие при этом осложнения (агранулоцитоз, панкреонекроз, реанимационная терапия) в конечном итоге оказались фатальными.

Диагноз ANCA-ассоциированного васкулита был установлен на основании: а) клинической картины (поражение легких, почек, кишечника; длительность заболевания — 22 мес, положитель-

ный ответ на иммуносупрессивную терапию); б) морфологических данных (картина васкулита в биоптатах легких, печени, кишечника); в) присутствия р-ANCA в сыворотке крови.

Напомним, что в анализируемом случае у больной в течение нескольких лет наблюдались приступы atopической бронхиальной астмы, которые спонтанно регрессировали. Вслед за этим развились общие симптомы, а при рентгенографии обнаружено очаговое поражение легкого, гистологически — гранулематозно-некротический процесс. В дальнейшем, помимо лихорадки и выраженного острофазного ответа, на первый план в клинической картине выступило поражение почек, которое по течению (нефротический синдром, отсутствие гипертонии, быстрый переход в острую почечную недостаточность) и описанию морфологической картины на аутопсии соответствует характеристике «слабоиммунного некротизирующего ANCA+ гломерулонефрита» [1, 7, 13].

Клиника и морфология поражения подвздошной кишки (при жизни больной расцененные как гангрена кишечника в результате мезентериального тромбоза) полностью укладываются в картину ишемического энтерита, характерного для ANCA-ассоциированных васкулитов. Наконец, неясные, ставившие в тупик осложнения реанимационного периода (дыхательная и сосудистая недостаточность, атонический парез кишечника, вялый тетрапарез) получают логичное объяснение — поражение некротизирующим васкулитом периферической нервной системы с развитием полинейропатии.

Трудности возникают с определением клинической формы ANCA-ассоциированного васкулита. Лихорадка, поражение почек и морфологическая картина «слабоиммунного» гломерулонефрита с исходом в гломерулосклероз характерны для микроскопического полиангиита. С другой стороны, бронхиальная астма, очаговое поражение легкого, ишемический энтерит, полинейропатия, а также эозинофилия и гранулемы в биоптатах пораженных тканей являются типичными характеристиками синдрома Черджа—Стросса (синоним — аллергический ангиит и гранулематоз). Это заболевание было впервые описано в 1951 г. как фатальный процесс, протекавший с астмой, лихорадкой, гиперэозинофилией в крови, сердечной и почечной недостаточностью, полинейропатией. При патоморфологическом исследовании обнаружен некротический васкулит, преимущественно мелких артерий, с эозинофильной инфильтрацией, гранулемами и фибриноидным некрозом. Дальнейшие исследования показали, что заболевание может протекать как с диффузными, так и с очаговыми инфильтратами в легких. Основу органных изменений составляют васкулиты и гранулемы, в которых могут наблюдаться цен-

тральный эозинофильный некроз и полиморфная инфильтрация, включающая макрофаги, эпителиоидные клетки, гигантские многоядерные клетки и эозинофилы [3]. Впрочем, сходство клинической и морфологической картины системных некротизирующих васкулитов и явилось основанием для объединения трех форм — гранулематоза Вегенера, микроскопического полиангиита и синдрома Черджа—Стросса, в общую группу ANCA-ассоциированных васкулитов.

Вопрос, на который не получен ответ с позиции клинического диагноза, — это характер связи ANCA-ассоциированного васкулита со склерозирующим холангитом: страдала ли пациентка хроническим холестатическим заболеванием печени (первичным склерозирующим холангитом) или поражение желчных протоков было отражением системного васкулита? Однако ответ на этот

вопрос не имеет принципиального значения, так как патогенетической терапии ПСХ, равно как и ПБЦ, не существует, а урсодезоксихолевую кислоту больная получала с момента выявления маркеров холестаза до резекции подвздошной кишки.

Заключение

Описанное наблюдение представляет собой редкий случай сочетания ANCA-ассоциированного васкулита со склерозирующим холангитом и лимфогранулематозом. Патогенетическая связь этих нозологических форм не ясна. По общему мнению соавторов статьи, проблема диагностики в данной ситуации отличается исключительной сложностью, а выбор лечебной тактики нуждается в осмыслении и обсуждении.

Список литературы

1. Кривошеев О.Г. Поражение почек при ANCA-ассоциированных васкулитах // Рациональная фармакотерапия в нефрологии. — М.: Литерра, 2006. — С. 293–305.
2. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2003. — 277 с.
3. Струков А.И., Кауфман О.Я. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. — М.: Медицина, 1989. — 179 с.
4. Тоголян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. — СПб: Наука, 1999. — 231 с.
5. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 606 с.
6. Adams D.O., Williams W.I. The biology of the granulomas // Pathology of granulomas / Ed. H.L. Joachim. — N.-Y., 1983. — P. 1–19.
7. Ferrario F., Rastaldi M.P. Histopathological atlas of renal diseases: ANCA-associated vasculitis // J. Nephrol. — 2005. — Vol. 18, N 2. — P. 113–116.
8. Gershwin M.E., Vierlink J.P., Manns M.P. Liver immunology. — Philadelphia: Hanley & Belfus Inc., 2003. — 481 p.
9. Kallenberg C.G., Rarok A., Stegeman C.A., Limburg P.C. New insights into the pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis // Autoimmun. Rev. — 2002. — Vol. 1, N 1–2. — P. 61–66.
10. Keogh K.A., Specks U. Churg-Strauss syndrome // Semin. Respir. Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 27, N 2. — P. 148–157.
11. Kuntz E., Kuntz H.D. Hepatology, principles and practice. — Berlin–Heidelberg: Springer-Verlag, 2002. — P. 734–735.
12. Marinaki S., Neumann I., Kalsch A.I. et al. Abnormalities of CD4 T cell subpopulations in ANCA-associated vasculitis // Clin. Exp. Immunol. — 2005. — Vol. 140, N 1. — P. 181–191.
13. Morgan M.D., Harper L., Williams J., Savage C. Antineutrophil cytoplasm-associated glomerulonephritis // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 17, N 5. — P. 1224–1234.
14. Sanders J.S., Stegeman C.A., Kallenberg C.G. The Th1 and Th2 paradigm in ANCA-associated vasculitis // Kidney Blood Press Res. — 2003. — Vol. 26, N 4. — P. 215–220.
15. Terjung B., Bogtsch F., Klein R. et al. Diagnostic accuracy of atypical p-ANCA in autoimmune hepatitis using ROC- and multivariate regression analysis // Eur. J. Med. Res. — 2004. — Vol. 9. — P. 439–448.
16. Williams G.T., Williams W.I. Granulomatous inflammation: a review // J. Clin. Pathol. — 1983. — Vol. 36. — P. 723–733.

УДК 616.34-008.939.15

Болезнь Уиппла

И.В. Маев¹, Е.В. Жилыев², Д.Т. Дичева¹, Т.А. Бурагина¹,
О.Е. Березутская², Н.Л. Головкина¹

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
Московского государственного медико-стоматологического университета,

²Главный клинический госпиталь МВД России)

Whipple's disease

I.V. Mayev, Ye.V. Zhilyaev, D.T. Dicheva,
T.A. Buragina, O.Ye. Berezutskaya, N.L. Golovkina

Цель представления клинического наблюдения. Продемонстрировать особенности клинических проявлений болезни Уиппла и лечения заболевания; сопоставить с данными литературы собственный двухлетний опыт наблюдения за пациентом.

Особенности клинического наблюдения. У больного 56 лет диагностирована болезнь Уиппла типичного течения с характерными симптомами диареи, потери массы тела, другими признаками мальабсорбции и суставным синдромом.

Сложность диагноза болезни Уиппла состояла в том, что внекишечные проявления задолго предшествовали клиническим симптомам, которые доминировали в развернутой стадии заболевания. Решающим для диагноза послужило выявление у пациента при гистологическом исследовании слизистой оболочки тонкой кишки макрофагов, содержащих PAS-положительные гранулы.

Сложность лечения в описанном случае заключалась в том, что после назначения бисептола 960 мг/сут в течение 4 мес с последующим чередованием бисептола и эритромицина по 1000 мг/сут (по 2 нед каждый препарат) сохранялся неярко выраженный суставной синдром, что послужило поводом для продолжения антибактериальной терапии.

Заключение. Болезнь Уиппла следует заподозрить при наличии признаков мальабсорбции в сочетании с поражением суставов, сердечно-сосудистой, бронхо-легочной и нервной систем. Диагноз подтверждается при наличии в лимфатических узлах и кишечнике макрофагов, содержащих PAS-положительный материал.

Ключевые слова: болезнь Уиппла, синдром мальабсорбции, лимфаденопатия забрюшинных лимфатических узлов.

The aim of clinical case presentation. To show features of clinical manifestations of Whipple's disease, its treatment; to compare to literature data to the authors' two-years experience of patient observation.

Clinical case features. The Whipple's disease of typical course is diagnosed for the 56 years-old patient with characteristic signs of diarrhea, loss of body weight, other malabsorption signs and joints involvement.

Complexity of the Whipple's disease diagnosis was related to the fact that extraintestinal signs developed long ahead to clinical signs which dominated in the developed stage of disease. Founding of macrophages with PAS-positive granules at histological study mucosa of the small intestine was decisive for diagnosis.

Moderately severe persistent articular involvement after treatment by co-trimoxazole 960 mg/day for 4 months with the subsequent interchange of co-trimoxazole and erythromycin 1000 mg/day (for 2 weeks each agent) determined complexity of management in presented case that required prolongation of antibacterial therapy.

Conclusion. Whipple's disease should be suspected at presence of malabsorption signs combined to lesions of joints, cardio-vascular, respiratory and nervous system. The diagnosis is verified by revealing of macrophages containing PAS-positive granules in lymph nodes and the intestine.

Key words: Whipple's disease, malabsorption syndrome, retroperitoneal lymphadenopathy.

Заболевание было впервые описано в 1907 г. американским патологоанатомом Уипплом под названием интестинальной липодистрофии. Эта патология встречается редко, поражает преимущественно мужчин (80% от общего числа заболевших), чаще дебютирует в возрасте 40–50 лет [1, 3].

По данным А.И. Парфенова, патогенез заболевания обусловлен блокадой лимфатического аппарата *слизистой оболочки* (СО), лимфатических сосудов брыжейки и лимфатических узлов тонкой кишки PAS-положительными макрофагами [2]. Системность заболевания определяется тем, что помимо клеток тонкой кишки в других органах и тканях обнаруживаются гликозаминогликановые комплексы, природа которых до конца не расшифрована. Они рассматриваются одними авторами как бактерии, другими — как продукты фагоцитарной деятельности, имеющие бактериальное происхождение. В 1991 г. Уилсон и соавт., а затем в 1992 г. Рилман и соавт. выделили из образцов инфицированных тканей больного бациллу, названную *Tropherynia whippelii*, которая согласно современным воззрениям и считается возбудителем заболевания [2, 6].

Болезнь Уиппла дебютирует обычно внекишечными симптомами: лихорадкой, полиартралгией, гиперпигментацией участков кожи, доступных инсоляции, периферической аденопатией, при которой лимфатические узлы подвижны, безболезненны при пальпации.

У 90% пациентов артралгия или артрит является первым клиническим симптомом и предшествует кишечным проявлениям за 3–10 лет. Вовлекаться могут любые суставы: несколько чаще — коленные и голеностопные, реже — суставы кистей, локтевые и лучезапястные, плечевые. Поражение протекает в форме моно- или олигоартрита. Артралгия/артрит протекают обычно в виде отдельных атак продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней, в 54% случаев сопровождаются повышением температуры вплоть до фебрильных цифр и нередко квалифицируются как палиндромный ревматизм. Хроническое течение артрита является, скорее, исключением. Сакроилеит и/или спондилит встречаются у 10–25% пациентов, чаще у носителей HLA-B27 (33%) [3].

Анализ синовиальной жидкости показывает присутствие воспалительного экссудата с содержанием лейкоцитов 5000–10 000 клеток/мкл, преимущественно представленных гранулоцитами со значительной долей макрофагов. В синовиальной жидкости может быть выявлена ДНК *Tropherynia whippelii* методом полимеразной цепной реакции, имеются также сообщения о визуализации микроба при электронной микроскопии. Эти данные позволяют связывать развитие поражения суставов с непосредственной инвазией в них возбудителя заболевания [3–5].

Синдром мальабсорбции с диареей, стеатореей, похуданием, изменения кожи и ее придатков (сухость, шелушение, ломкость ногтей и выпадение волос) появляются в период развернутой клинической картины. Больные жалуются на учащенный стул до 5–10 раз в сутки: испражнения светлые, пенистые, трудно смывающиеся с унитаза, иногда с примесью крови. Наблюдаются тошнота, вздутие живота, схваткообразные боли в брюшной полости. Характерна лимфаденопатия забрюшинных лимфоузлов.

Как результат мальабсорбции в плазме крови снижаются содержание белка, холестерина, жирных кислот, электролитов, уровень гемоглобина, появляются признаки гиповитаминоза, гипохромной анемии, значительно повышается СОЭ, увеличивается количество лейкоцитов и тромбоцитов. Характерна выраженная стеаторея: потеря жира с каловыми массами достигает 50 г/сут. Развивается анорексия, уменьшается масса тела вплоть до кахексии. Часто регистрируется ситophobia — пациенты боятся есть, так как после приема пищи возникают боли в животе, усиливается диарея. В редких случаях отмечаются полифагия и полидипсия как проявление эндокринных нарушений.

В некоторых случаях заболевание сопровождается поражением центральной нервной системы. Резко снижается память, нарушается поведение, иногда возникают нистагм, парез лицевого нерва, глазодвигательных мышц. Нарастают атаксия, нистагм, тремор конечностей [8].

У трети больных развиваются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы по типу миокардита с расширением полостей сердца. Частота эндокардита составляет около 5%, может формироваться и перикардит [2].

Нередко болезнь проявляется серозитами с формированием экссудата в брюшной, плевральной и перикардальной полостях. Возможны сухие плевриты, проявляющиеся хроническим непродуктивным кашлем, который наблюдается у 50% пациентов [7].

Диагностика болезни Уиппла значительно затруднена тем, что у большинства больных в начальной стадии заболевания внекишечные симптомы предшествуют кишечным, а в развернутой стадии внекишечные могут доминировать в клинической картине. Так, А.И. Парфенов, длительно наблюдавший 7 пациентов с болезнью Уиппла, указывает, что окончательный диагноз был установлен в среднем спустя 6 лет после первых проявлений заболевания [2, 4, 5].

Специфические рентгенологические признаки болезни Уиппла отсутствуют. При *компьютерной томографии* (КТ) могут обнаруживаться увеличенные забрюшинные, медиастинальные лимфатические узлы, асцит, плевральный и перикардальный выпоты.

Далеко не всегда эндоскопическое исследование позволяет выявить отечность, гиперемию, утолщение складок СО двенадцатиперстной кишки. Описанные изменения обусловлены лимфостазом. Рельеф слизистой оболочки неровный из-за многочисленных слегка возвышающихся образований светло-желтого цвета.

Решающим в диагностике болезни Уиппла является гистологическое исследование СО тонкой кишки, позволяющее выявить специфические для болезни крупные макрофаги с пенистой цитоплазмой, содержащие большое количество PAS-положительных гликопротеиновых гранул. Следует отметить, что гистологические изменения в биоптатах тонкой кишки отсутствуют по крайней мере у 30% больных. С другой стороны, биопсия слизистой оболочки, как правило, проводится лишь при появлении кишечных симптомов. С учетом того, что последние развиваются через несколько лет после возникновения артрита, такую диагностику нельзя считать достаточно своевременной. В последние годы появилась возможность верификации болезни Уиппла до появления признаков поражения кишечника путем выявления ДНК *Tropherynia whipplei* в синовиальной жидкости пораженного сустава [6].

Заболевание имеет прогрессирующее течение. Наблюдается постепенное нарастание мальабсорбции, истощения. При отсутствии этиотропной терапии больные умирают через 1–2 года с момента появления кишечных симптомов. Смерть часто наступает в результате надпочечниковой недостаточности или поражения миокарда. Основным методом лечения болезни Уиппла является длительная антибактериальная терапия, продолжающаяся не менее 2 лет. К препаратам выбора относятся антибиотики пенициллинового ряда, тетрациклины, бисептол. В последние годы предпочтение нередко отдается фторхинолонам [3, 6].

В качестве клинического примера болезни Уиппла предлагаем собственное 2-летнее наблюдение.

Больной Г., 56 лет, поступил в *Главный клинический госпиталь МВД России* (ГКГ МВД России) 21.01.2005 г. с жалобами на выраженную общую слабость, повышенную утомляемость, снижение аппетита, стул до 3 раз в сутки (обильный, водянистый, пенистый, реже кашицеобразный без патологических примесей), периодическое повышение температуры тела до субфебрильных цифр, снижение массы тела на 13 кг в течение года.

Из анамнеза: около 10 лет отмечаются утренняя скованность, периодически возникающие боли в межфаланговых, лучезапястных, в правом ключично-акромиальном, коленных и голеностопных суставах. Длительность суставных атак составляла 2–3 дня: моно-, олиго- и полиартралгии проходили самостоятельно. С 2000 г. появились кратковременные (в течение нескольких часов) эпизоды

боли в области шейного отдела позвоночника, которые купировались самостоятельно утром. В 2003 г. боли в плюснефаланговых и пястно-фаланговых суставах стали сопровождаться их отечностью, в дальнейшем периодически отмечалась отечность правого лучезапястного сустава и подкожные локтевые бурситы. Проводилось самостоятельное лечение финалгоном — без эффекта. Интенсивность атак возрастала, в момент приступа терялась способность самообслуживания. В межприступный период симптоматика регрессировала, но сохранялась припухлость пястно-фаланговых суставов обеих кистей. С мая 2004 г. присоединилась и постепенно нарастала диарея: стул стал жидким, периодически водянистым, до 3 раз в сутки, без патологических примесей. По мере нарастания диареи уменьшалась выраженность артралгий. В декабре 2004 г. явления полиартрита полностью регрессировали, однако увеличилась слабость и снизилась работоспособность. За последние 12 мес похудел на 13 кг.

Для обследования пациент был госпитализирован в ГКГ МВД России в январе 2005 г. По лабораторным данным отмечались железодефицитная анемия (гемоглобин 104 г/л, цветной показатель 0,73, сывороточное железо до 3,0 ммоль/л при норме 10–27 ммоль/л), лейкоцитоз $8,7 \times 10^9$, тромбоцитоз 465×10^9 , СОЭ 43 мм/ч. В копрограмме единичные переваренные и непереваренные мышечные волокна. При *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС), колоноскопии, ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, мочеполовой системы и щитовидной железы, рентгенографии органов грудной клетки, сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирфотехом диагностически значимых изменений не найдено.

Учитывая стойкую диарею, нарастающее похудание, для исключения лимфомы желудочно-кишечного тракта была проведена рентгенография желудка и двенадцатиперстной кишки с



Рис. 1. а, б. Зондовая энтерография: стрелками показан дефект наполнения в проекции подвздошной кишки

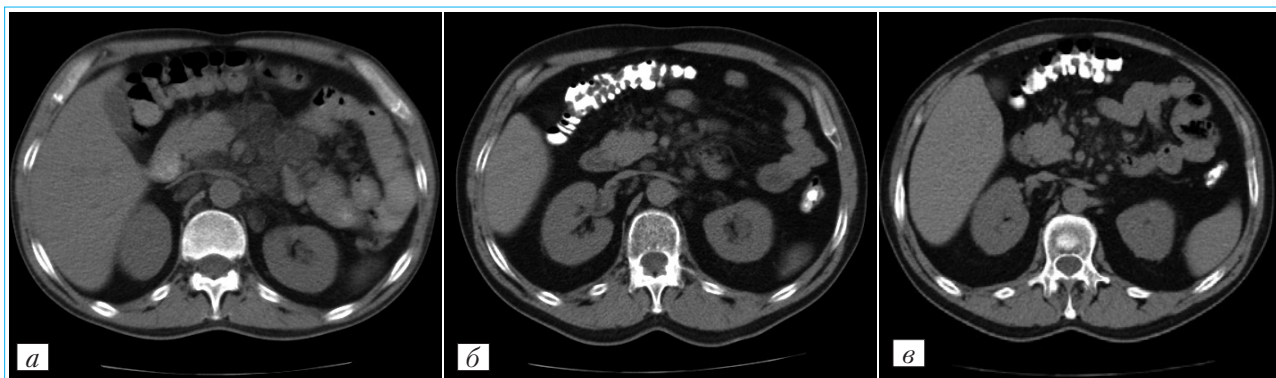


Рис. 2. Компьютерные томограммы больного Г.

а — данные от 02.2005 г.: объемное образование с полициклическими контурами, прилегающее к брюшине, распространяющееся забрюшинно, позади и книзу от поджелудочной железы, и обрастающее брыжеечные сосуды и корень брыжейки. Поражение ретрокуральных и забрюшинных лимфоузлов. Низкая рентгеновская плотность образования и пораженных лимфоузлов

б — данные от 12.2005 г.: после проведенной антибактериальной терапии отмечается выраженная положительная динамика (объемное образование не определяется, значительно уменьшились количество и размеры желудочно-сальниковых и ретрокуральных лимфатических узлов, забрюшинные лимфатические узлы не определяются)

в — данные от 11.2007 г.: при КТ с болюсным усилением не выявлено динамики по сравнению с предыдущим исследованием (определяются множественные желудочно-сальниковые лимфатические узлы с максимальным размером 10–11 мм)

пассажем бария по тонкой кишке. Результаты проведенного исследования: пищевод, желудок и двенадцатиперстная кишка без видимой патологии, в одной из петель тощей кишки дефект наполнения с нечетким контуром, расцененный как опухоль тонкой кишки. Проведена зондовая энтерография, при которой в проекции подвздошной кишки выявлен дефект наполнения за счет сдавления извне (рис. 1 *а, б*). При компрессии и функциональных пробах заполнения указанного участка контрастом не получено.

При КТ органов брюшной полости (рис. 2) обнаружено объемное образование. Выявлено поражение ретрокуральных и забрюшинных лимфоузлов. Отмечалась низкая рентгеновская

плотность образования и пораженных лимфоузлов (см. рис. 2*а*).

Выполнена лапароскопическая биопсия лимфатического узла брыжейки тонкой кишки. Гистологически: структура лимфоузла стерта за счет диффузной инфильтрации гистиоцитами, частью многоядерными, с присутствием эозинофилов и лимфоцитов. В связи с недостаточным объемом биоптата осуществлена лапаротомия с биопсией брыжейки тонкой кишки. При иммуногистохимическом исследовании признаков моноклональной пролиферации не найдено. В гистологических препаратах обращало внимание присутствие необычного материала в цитоплазме фагоцитов.

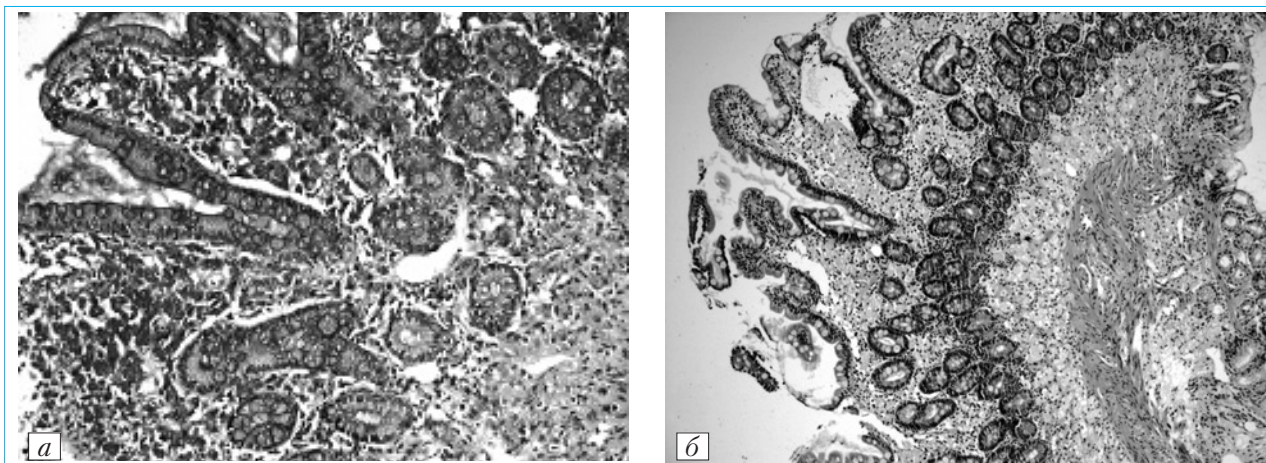


Рис. 3. Микропрепарат

а — в строме ворсинки видно большое скопление PAS-положительных макрофагов

б — после лечения

Больному проведена множественная биопсия СО залуковичных отделов двенадцатиперстной кишки (рис. 3). В значительно увеличенных по объему ворсинках обнаружены скопления PAS-положительных макрофагов (см. рис. 3а), что с учетом клинической и рентгенологической картины позволило диагностировать болезнь Уиппла.

Принято решение о необходимости антибактериальной терапии ципрофлоксацином по 1 г/сут. На 2-й день лечения наблюдалась существенная положительная динамика — урежение дефекации до 1–2 раз в сутки, нормализация консистенции стула, уменьшение слабости, к концу недели прибавка массы тела на 3 кг.

В последующие 6 мес больной наблюдался амбулаторно, проводилась антибактериальная терапия с чередованием: бисептол по 960 мг/сут в течение 2 нед, эритромицин 1 г/сут в течение 1 нед. При контрольном обследовании в декабре 2005 г. отмечает улучшение самочувствия, все жалобы регрессировали, прибавка массы тела около 20 кг. При осмотре живот мягкий, безболезненный во всех отделах, стул обычной окраски, оформленный, без патологических примесей, 1 раз в сутки. Лабораторные показатели в пределах нормы. При контрольной КТ выраженная положительная динамика: объемное образование не обнаруживается. Намного уменьшились количество и размеры желудочно-сальниковых и ретрокруральных лимфатических узлов. Забрюшинные лимфатические узлы не определяются (см. рис. 2б). При ЭГДС с осмотром залуковичных отделов патологии не выявлено. При гистологическом исследовании биоптата слизистой оболочки залуковичных отделов: ворсинки уменьшились в объеме, покровный эпителий обычной структуры, в строме ворсинок количество макрофагов заметно уменьшилось, PAS-реакция отрицательная. Просвет капилляров в собственной пластинке и подслизистой оболочке визуализируется. Гистологическая картина кишечной липодистрофии в стадии ремиссии (см. рис. 3б).

Принято решение о продолжении антибактериальной терапии в течение последующих 6 мес: бисептол 960 мг/сут на протяжении 4 мес, затем чередование его с эритромицином 1 г/сут по 2 нед каждый. Прием антибиотиков прекратил самостоятельно с мая 2006 г.

При плановом поступлении для обследования 21.11.2007 г. пациент жаловался на неоформленный стул 1–2 раза в сутки, изжогу натощак, периодически отрыжку воздухом, вздутие живота, урчание, учащение стула до 4–5 раз после употребления молочных продуктов, а также на возникающие то справа, то слева боли в лучезапястных суставах с появлением отека, но без гиперемии периартикулярных тканей, боли в голеностопных, мелких суставах кистей, стоп при перемене погоды, без отека и гиперемии периар-

тикулярных тканей, боли в шейном и поясничном отделах позвоночника.

В лабораторных показателях обращали внимание лишь небольшой лейкоцитоз $10\text{--}13 \times 10^9/\text{л}$ (при норме 4–9), увеличение количества нейтрофилов до 88% (при норме 40–74). При ЭГДС с осмотром залуковичных отделов патологии не выявлено. Для гистологической верификации болезни Уиппла взята биопсия 5 фрагментов СО с различных уровней постбульбарных отделов. Гистологическая картина свидетельствовала об умеренно выраженной атрофии ворсин, наличии в подслизистом слое отдельных групп PAS-положительных макрофагов.

Выполнена КТ органов брюшной полости с болюсным усилением, не выявившая динамики в сравнении с предыдущим исследованием от 12.2005 г.: продолжают определяться множественные желудочно-сальниковые лимфатические узлы с максимальным размером 10–11 мм (см. рис. 2в).

При контрольной сцинтиграфии костей скелета отмечены положительные изменения: отсутствует повышенное накопление радиофармпрепарата в левом голеностопном суставе, резко уменьшилось его накопление в правом голеностопном, левом лучезапястном и мелких суставах кисти. В то же время умеренно увеличилось накопление в правом лучезапястном суставе, уменьшилось в средне- и нижнегрудном отделе позвоночника и обоих крестцово-подвздошных сочленениях. Пальпаторно: сохраняется небольшая болезненность (1 балл по Ричи) в левом плечевом и правом голеностопном суставах, правом грудинноключичном сочленении.

В представленном случае обращает внимание противонаправленная динамика кишечных и суставных проявлений болезни Уиппла. Суставной синдром достиг своего максимального развития до появления диареи и полностью регрессировал на фоне его нарастания. На фоне антибиотикотерапии после полного исчезновения кишечной симптоматики у пациента возобновились боли и припухлость суставов. В проанализированной нами литературе встретить указания на подобную особенность течения болезни не удалось.

Вследствие редкости заболевания до сих пор нет стандартизированных подходов к его лечению. Если круг антибиотиков и применяемые дозы определены, то длительность терапии остается спорной. Одни авторы предлагают использовать препараты в течение 2–5 мес ежедневно в среднетерапевтических дозах, а затем проводить интермиттирующую терапию до 9 мес с приемом препарата через 1 или 3 дня в неделю [2], другие рекомендуют непрерывный прием антибиотиков сроком до 1 и даже 2 лет [9], третьи считают критерием прекращения антибиотикотерапии исчезновение PAS-положительных макрофагов в СО тонкой кишки.

В нашем случае после полугодового лечения PAS-положительные макрофаги, согласно гистологическому заключению, отсутствовали, однако, сохранялся неярко выраженный суставной синдром, что послужило поводом для продолжения антибиотикотерапии. Отказ пациента от рекомендованного лечения привел к рецидивированию заболевания через 2 года, о чем свидетельствовало появление PAS-положительных макрофагов в СО тонкой кишки. Все это время у больного сохранялся неярко выраженный суставной синдром.

Список литературы

1. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. — М.: МИА, 2001. — С. 435–437.
2. Парфенов А.И. Болезни кишечника: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — 613 с.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Литтерра, 2003. — С. 474–477.
4. Ткаченко Е.И., Лисовский В.А. Ошибки в гастроэнтерологии. — М.: Бином, 2002. — С. 342–364.
5. Irving E.J., Hunt R.H. Evidence-based gastroenterology. — Ontario, 2001. — 350 p.
6. Lange U., Teichman J. Whipple arthritis diagnosis by molecular analysis of synovial fluid — current status of diagnosis and therapy // Rheumatology. — 2003. — Vol. 42. — P. 473–480.
7. Puechal X. Whipple's disease // Joint Bone Spine. — 2002. — Vol. 69, N 2. — P. 133–140.
8. Ratnaike R.N. Whipple's disease // Postgrad. Med. J. — 2000. — Vol. 76. — P. 760–766.
9. Yamada T. Textbook of gastroenterology. — Philadelphia, 1999. — 2680 p.

Заключение

В настоящее время известно, что жизнеспособность возбудителя заболевания в суставных структурах не исчезает на протяжении многих месяцев с момента начала эффективной антибактериальной терапии, поэтому нами выбрана тактика ее продолжения вплоть до исчезновения суставного синдрома. Больному вновь начато лечение по ранее описанной схеме, проводится динамическое наблюдение.

УДК [616.98:578.828.6]-07:616.33-07

Поражение желудка при СПИДе

Н.Б. Губергриц, О.А. Федорченко, И.В. Василенко,
Г.М. Лукашевич, Ю.А. Загоренко

(Донецкий государственный медицинский университет,
Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение)

Stomach lesions at AIDS

N.B. Gubergrits, O.A. Fedorchenko, I.V. Vasilenko,
G.M. Lukashevich, Yu.A. Zagorenko

В статье рассмотрен клинический случай поражения желудка при СПИДе. Заболевание носило псевдотуморозный характер. Представлены данные литературы о поражениях желудка при СПИДе, сформулированы уроки описанного клинического наблюдения.

Ключевые слова: псевдотуморозное поражение желудка, ВИЧ-инфекция, оппортунистические инфекции.

Article presents the clinical case of stomach lesion in AIDS. Disease had pseudo-neoplastic pattern. Literature data on stomach lesions in AIDS are submitted, lessons of presented clinical case are formulated.

Key words: pseudo-neoplastic lesion of the stomach, AIDS-infection, opportunistic infections.

Желудок редко поражается при ВИЧ-инфекции [1, 3]. Возможны изменения его слизистой оболочки, обусловленные оппортунистическими инфекциями. Так, цитомегаловирус у больных СПИДом может способствовать развитию гастрита, эрозий и язв [2, 5]. Патологические изменения слизистой оболочки желудка могут быть связаны с *Mycobacterium avium complex* и криптоспоридиями. При изучении биоптатов оказалось, что криптоспоридиоз является одним из типичных вариантов поражения. Причем была выявлена корреляция между степенью морфологических изменений слизистой оболочки желудка и клиническими проявлениями гастрита [2, 4]. Значение инфекции *Helicobacter pylori* в развитии диспептических явлений у ВИЧ-инфицированных изучено недостаточно. Возникновение геликобактерных язв является редкостью с учетом возможностей развития у пациентов гипохлоргидрии. Диспепсия может быть обусловлена приемом противовирусных лекарственных препаратов [1].

При обследовании 65 больных с гастроинтестинальной саркомой Капоши, преимущественно без каких-либо гастритических симптомов, было

выявлено, что в 36 случаях опухоль находилась в желудке (рис. 1) [5]. Действительно, саркома Капоши при данной локализации обычно протекает бессимптомно, а диагноз устанавливается эндоскопически с последующим гистологическим подтверждением. Возможно также развитие в желудке неходжкинской лимфомы, но для нее чаще характерны боли в подложечной области, тошнота, могут формироваться язвы, которые вызывают кровотечения [1].

Представляем наше клиническое наблюдение поражения желудка у больной СПИДом, причем это поражение имело псевдотуморозное течение (ранее в литературе не описано).

Больная К., 45 лет, служащая, поступила в клинику внутренних болезней № 1 Донецкого государственного медицинского университета (госпитализирована в диагностическое отделение Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения) 05.07.2004 г. с жалобами на выраженную общую слабость, постоянную тошноту, периодическую, не приносящую облегчения рвоту пищей, съеденной более 10 ч назад. Беспокоили тяжесть, дискомфорт в эпигастральной области, особенно после еды.

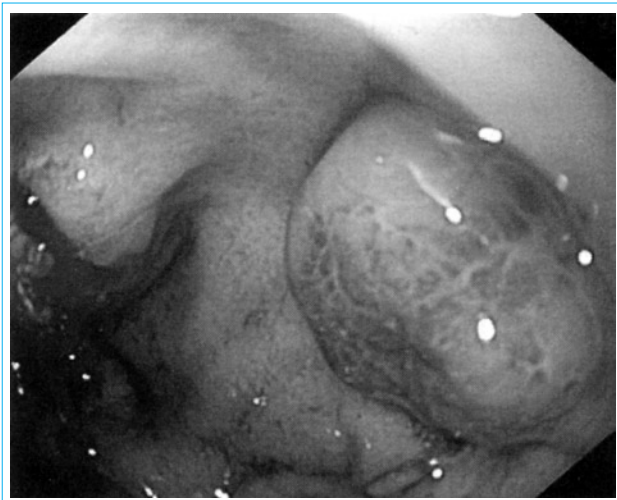


Рис. 1. Эндоскопическая картина саркомы Капоши, локализующейся в желудке [2]

Отмечала вздутие, урчание в животе, учащение стула (жидкий стул с резким запахом, слизью, остатками непереваренной пищи чередовался с кашицеобразным до 3–6 раз в сутки). За последние 6 мес похудела на 10 кг (15% массы тела), из-за чего испытывала затруднения при движении (слабость). Аппетит отсутствовал. В течение последних 4 мес температура тела была повышена до субфебрильных цифр.

Анамнез заболевания. Считала себя больной с конца 2003 г., когда постепенно начала снижаться масса тела, присоединились тошнота, рвота, чуть позже стала замечать повышение температуры тела до субфебрильных цифр. В апреле 2004 г. появился жидкий стул 2–3 раза в сутки. Обратилась за медицинской помощью по месту жительства и в процессе обследования был поставлен диагноз обострения хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. Получала спазмолитики, ферментные препараты, проводились переливания альбумина, свежезамороженной плазмы. В связи с отсутствием улучшения обратилась за консультацией в клинику внутренних болезней № 1 (14.06.2004 г.). В связи с тем что у больной имели место кахексия, отсутствие аппетита, рвота давно съеденной пищей, субфебрилитет, заподозрен рак желудка. На **амбулаторном этапе** проведены следующие обследования.

Фиброгастродуоденоскопия — ФГДС (14.06.2004 г.): пищевод — слизистая оболочка без особенностей, розетка кардии смыкается полностью; желудок — обычной формы, складки сглажены, извитые, натощак содержится большое количество жидкости с остатками пищи. Секрет мутный, хлопья слизи. Антральный отдел циркулярно сужен, слизистая оболочка гиперемирована, утолщена. Перистальтика не прослеживается. После биопсии — умеренная кровоточивость.

Привратник проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки — небольших размеров из-за выраженного отека слизистой оболочки, последняя инфильтрирована, блестящая. Поверхностный дуоденит. Заключение: пищевод — норма, субатрофический гастрит, заболевание выходного отдела желудка (?), бульбит, поверхностный дуоденит.

Гистологическое исследование биоптата слизистой оболочки желудка (результаты выданы 18.06.2004 г.). Хронический гастрит с выраженной пролиферацией и слабой дисплазией ямочного эпителия, умеренной, местами выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, резчайшей активностью. Определяются крипт-абсцессы, отчетливый лейкопедез с лизисом поверхностного эпителия. Признаки регенерации поверхностного эпителия (рис. 2).

УЗИ органов брюшной полости (14.06.2004 г.). Печень не увеличена: правая доля — 11,8 см, левая — 5,4 см, контур ровный, край острый, структура паренхимы диффузно неоднородная за счет участков различной эхогенности. Эхогенность повышена. Печеночные вены нормальные. Портальная вена не расширена. Стенки внутрипеченочных желчных протоков повышенной эхогенности, диаметр их не расширен. Поджелудочная железа не увеличена, контур ровный, структура диффузно неоднородная, мелкозернистая, эхогенность повышена, вирсунгов проток не расширен. Вывод: диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

Компьютерная томография (КТ) брюшной полости, забрюшинного пространства, таза с контрастированием *per os* (14.06.2004 г.). Печень — значительно увеличена в размерах, контур ровный, структура неоднородная, плотность паренхимы снижена. Отмечается циркулярное утолщение стенки желудка в выходном отделе до 1,2 см (рис. 3). Размеры селезенки, поджелудочной железы не изменены, структура однородная, дополнительных образований не выявлено. Надпочечники — обычной формы и размеров, дополнительных образований не выявлено. Почки — обычной формы, размеров и положения, дополнительных образований не обнаружено. На границе чашечно-лоханочной системы и паренхимы в обеих почках определяются единичные мелкие обызвествления. Полостные системы почек не расширены, сосудистые ножки не изменены. Форма, размеры, положение левой почки обычные. Полостная система не расширена, конкрементов не найдено. Сосудистые ножки не изменены. Лимфатические узлы в брюшной полости и забрюшинном пространстве не увеличены. Петли тонкой кишки, отделы толстой кишки расширены, выполнены жидкостным содержимым с горизонтальным уровнем и газом (КТ-признаки энтероколита? частичной кишечной непроходимости?). Заключение: выраженные диффузные изменения

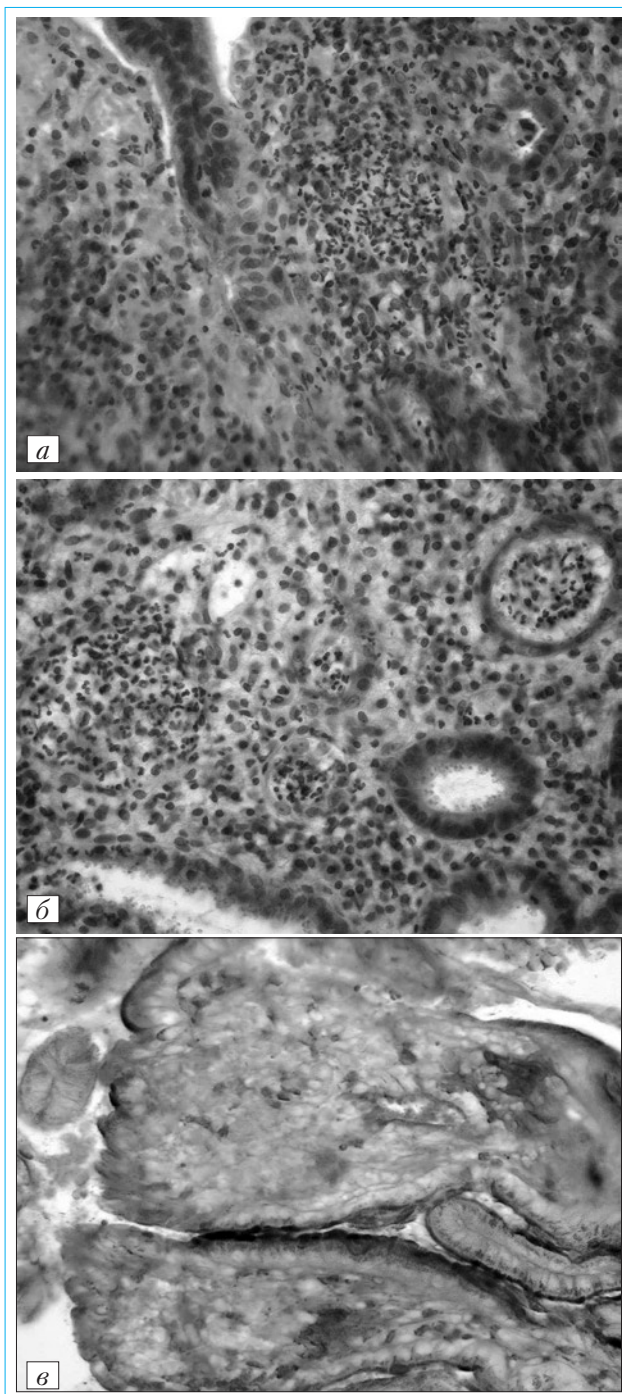


Рис. 2. Биоптаты слизистой оболочки желудка больной К. Объяснения в тексте
а, б — окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$;
в — PAS-реакция, $\times 400$

печени; изменения стенки желудка, вероятно, обусловленные объемным процессом.

Общий анализ крови (14.06.2004 г.): эритроциты — $4,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 138 г/л, СОЭ — 30 мм/ч.

Таким образом, по амбулаторным данным у обследуемой заподозрен рак выходного отдела желудка. Некоторые сомнения в отношении диагноза были связаны с отсутствием анемии, очагово-

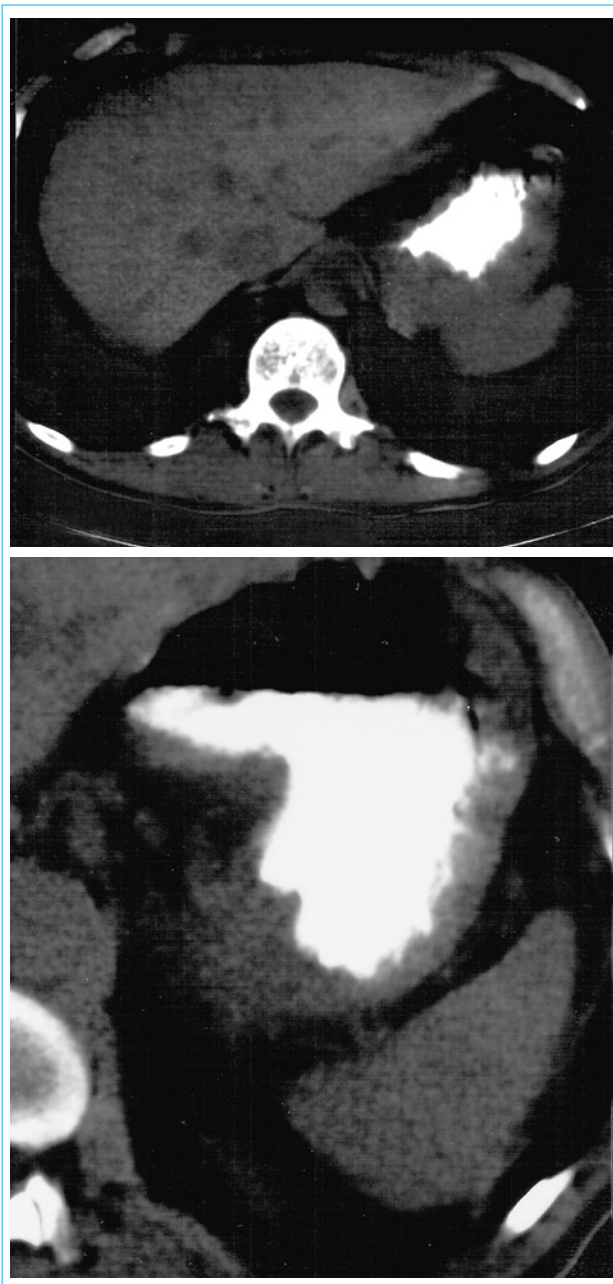


Рис. 3. Компьютерные томограммы больной К. Объяснения в тексте

го поражения печени: если бы у больной был рак, следовало думать о его поздней стадии (кахексия, рвота, выраженные изменения стенки желудка при КТ, данные ФГДС).

Пациентка направлена на консультацию в Донецкий областной **противоопухолевый центр**. Была госпитализирована и 16.06.2004 г. прооперирована: при лапаротомии в брюшной полости обнаружены увеличенные лимфоузлы размером от 0,5 до 2,0 см в диаметре преимущественно у малой кривизны желудка и его выходного отдела. Удалены лимфатические узлы малого сальника и брыжейки тонкой кишки. При гистологическом

исследовании — умеренная реактивная гиперплазия элементов лимфоидной ткани. В ходе операции признаков опухоли желудка не выявлено, интраоперационно проведена ФГДС и диагностирован хронический гастрит.

Осмотрена невропатологом, проведена магнитно-резонансная томография головного мозга. Очаговой патологии не найдено.

Осмотрена эндокринологом. Учитывая выраженный дефицит массы тела, необходимо было исключить кахексию Симмондса или неврогенную кахексию. Однако при дообследовании патологии эндокринной системы не установлено.

Консультация инфекциониста: данных за инфекционную патологию нет.

В связи с тем, что опухоль желудка была исключена, для дальнейшего обследования и лечения больная направлена в **диагностическое отделение Донецкого областного клинического территориального объединения**.

Анамнез жизни. С 1989 г. наблюдалась по месту жительства по поводу хронического холецистита, хронического панкреатита. Обострения развивались 1–2 раза в год, ежегодно лечилась в стационаре. Туберкулез, малярию, венерические заболевания, тифы, ВИЧ-инфицирование отрицала. В 2000 г. перенесла острый вирусный гепатит А. В детстве — аппендэктомия. Аллергических реакций не отмечала. Наследственный анамнез не отягощен.

Объективный статус. Общее состояние средней тяжести. Кахексия. Передвигается с посторонней помощью из-за выраженной общей слабости. На коже правого предплечья, правого бедра, шеи очаги гиперпигментации с четкими контурами, багрово-синюшного цвета, с шелушением и мацерацией. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими перкуторно — ясный легочной звук, аускультативно — дыхание везикулярное. Деятельность сердца ритмичная, тоны ясные, число сердечных сокращений — 80 в минуту. Артериальное давление 90/60 мм рт. ст.

Язык влажный, обложен творожистым белым налетом, нечеткие отпечатки зубов по краям. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный, урчание при пальпации в гипо- и мезогастррии. При глубокой пальпации отрезки толстой кишки спазмированы, безболезненны, урчание при пальпации слепой кишки. Болезненность вокруг пупка. Большая кривизна желудка на 1,0 см выше пупка. Печень на 1,0 см ниже края реберной дуги, несколько уплотнена, безболезненна. Селезенка не пальпируется. Пастозность голеней и стоп.

Общий анализ крови (06.07.2004 г.): эр. — $3,9 \times 10^{12}/л$; Hb — 124 г/л; цв. пок. — 0,9; л. — $5,0 \times 10^9/л$; э. — 0%, п. — 2%, с. — 86%, лимф. — 9%, мон. — 3%; СОЭ — 10 мм/ч.

Общий анализ крови (08.07.2004 г.): эр. — $3,63 \times 10^{12}/л$; Hb — 115 г/л; цв. пок. — 0,95; л. — $4,0 \times 10^9/л$; э. — 1%, п. — 4%, с. — 81%, лимф. — 10%, мон. — 4%; СОЭ — 11 мм/ч. Гематокрит — 38. Тромбоциты — 319,4 г/л. Ретикулоциты — 1,1%. Незначительные анизо-, пойкилоцитоз.

Общий анализ крови (16.07.2004 г.): эр. — $3,34 \times 10^{12}/л$; Hb — 108 г/л; цв. пок. — 0,97; л. — $3,7 \times 10^9/л$; э. — 0%, п. — 16%, с. — 79%, лимф. — 2%, мон. — 3%; СОЭ — 11 мм/ч. Токсическая зернистость нейтрофилов ++.

Биохимический анализ крови (06.07.2004 г.): общий белок — 57 г/л, альбумины — 43,3%, глобулины: α_1 — 3,3%, α_2 — 8,2%, β — 16,7%, γ — 28,5%. Сывороточное железо — 7,9 мкмоль/л (норма — 9,0–30,0), магний, фосфор — в пределах нормы, кальций — 1,86 ммоль/л (норма — 2,25–2,75), калий — 3,0 ммоль/л (норма — 3,3–5,3), натрий — 130 ммоль/л (норма — 130–150), хлориды — 93 ммоль/л (норма — 95–110).

Общий анализ мочи (08.07.2004 г.): желтая, мутная, отн. плотность — 1011, pH — 5,1. Белок — 0,021 г/л, сахара нет. Эпителий плоский — небольшое количество, лейкоциты — 1–2–3 в поле зрения.

Копрограмма (14.07.2004 г.): кал светло-коричневый, неоформленный. Лейкоциты — 0–1 в поле зрения, эпителий — незначительное количество, жирные кислоты — большое количество, нейтральный жир, растительная клетчатка, мышечные волокна, крахмальные зерна — небольшое количество. Яйца глистов, простейшие не обнаружены.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки (17.07.2004 г.) патологических изменений легких и средостения не выявлено.

Консультация отоларинголога (13.07.2004 г.). Клиническая картина наиболее соответствует микозу полости рта и глотки. Взят материал для бактериологического исследования, по результатам которого диагноз был подтвержден.

На основании клинических и дополнительных данных у больной были заподозрены болезнь Крона(?), СПИД(?).

Получала симптоматическое лечение: панкреатин, переливания белковых заменителей, свежемороженой плазмы, глюкозы с аскорбиновой кислотой и инсулином, ретаболил, флуконазол, аспаркам, сульфасалазин, иммунофан, кордиамин.

Учитывая неэффективность терапии, прогрессивное ухудшение состояния и предположение о СПИДе (субфебрилитет, кахексия, поносы в сочетании с кожными изменениями, кандидозом полости рта и глотки, увеличенными лимфоузлами брюшной полости), вновь был приглашен инфекционист (от исследования крови на СПИД пациентка категорически отказывалась).

Предварительно была проверена база данных Донецкого областного центра «СПИД». Обнаружено, что при обследовании К. 26.09.1997 г. получен положительный результат иммуноферментного анализа на ВИЧ-инфекцию. Однако после этого больная не обследовалась и не лечилась. Имея указанные данные, инфекционист 19.07.2004 г. поставил диагноз: СПИД, критическая потеря массы тела, диарея неустановленной этиологии, системный кандидоз (ангулярный хейлит, кандидоз ротоглотки, возможно, пищевода и кишечника). Рекомендованы обследование на оппортунистические инфекции, посев кала на дисбактериоз; назначены иммунофан, видекс, дифлюкан.

Больная была выписана из отделения по настоянию родственников для продолжения лечения в домашних условиях (от перевода в инфекционное отделение и больная, и родственники отказались). Через 3 нед после выписки наступил летальный исход.

Уроки, которые, на наш взгляд, следует извлечь из данного клинического наблюдения.

1. Поражение желудка при СПИДе может иметь псевдотуморозное течение. Изменения слизистой оболочки в этом случае, вероятно, связаны с оппортунистической инфекцией (к сожалению, мы не успели идентифицировать ее).

2. При наличии четких клинико-лабораторных данных в пользу СПИДа не следует полностью доверять информации, предоставляемой пациентами в этом отношении.

3. В рассматриваемом случае, как и во многих других, в том числе не связанных со СПИДом, имела место гипердиагностика хронического панкреатита лишь на основании наличия неопределенных болей в животе и поносов (их объясняли панкреатической недостаточностью), причем в течение нескольких месяцев больную лечили по месту жительства по поводу хронического панкреатита несмотря на полную неэффективность такого лечения.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Шентулин А.А.* Поражения пищеварительной системы при синдроме приобретенного иммунодефицита // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* — 2001. — № 1. — С. 17–20.
2. *Bartelsman J.F.W.M.* The gastroenterologist looks at AIDS // *Update Gastroenterology 2004: New developments in the management of benign gastrointestinal disorders* / Eds. *D.J. Gouma, G.J. Krejs, G.N.J. Tytgat, Y. Finkel.* — Prague: John Libbey Eurotext Ltd., 2004. — P. 121–135.
3. *Corley D.A., Cello J.P., Koch J.* Evaluation of upper gastrointestinal tract symptoms in patients infected with HIV // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 2890–2896.
4. *Rossi P., Rivasi F., Codeluppi M.* et al. Gastric involvement in AIDS associated cryptosporidiosis // *Gut.* — 1998. — Vol. 43. — P. 476–477.
5. *Vachon G.C., Brown B.S., Kim C., Chessin L.N.* CMV gastric ulcer as the presenting manifestation of AIDS // *Am. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 90. — P. 319–321.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Т.Ю. Тупицына — **Совершенствование диагностики и выбор способа лечения больных с постхолецистэктомическим синдромом.**

T.Yu.Tupitsyna — **Improvement of diagnostics and choice of treatment method of patients with postcholecystectomy syndrome**
(The theses for MD degree)

Цель работы — повысить уровень качества жизни пациентов с *постхолецистэктомическим синдромом* (ПХЭС) посредством совершенствования диагностики морфофункционального состояния желчевыводящей системы и дифференцированного подхода к проведению лечебно-реабилитационных мероприятий.

Обследованы 174 больных с ПХЭС. Критерием включения в исследование являлись жалобы на диспепсические расстройства и абдоминальные боли после выполненной ранее *холецистэктомии* (ХЦЭ) по поводу хронического или острого калькулезного холецистита. Пациенты, перенесшие ХЦЭ, дополненную формированием билиодигестивных анастомозов, в исследование не включались.

На первом этапе исследования у пациентов с ПХЭС изучали:

- состояние печени и желчевыводящей системы в целях выявления признаков нарушения *оттока желчи* (ОЖ) как наиболее частой причины *постхолецистэктомических расстройств* (ПХЦЭР);
- функциональные и органические причины нарушения желчевыделения;
- сопутствующие болезни органов *гепатопанкреатодуоденальной зоны* (ГПДЗ) и степень их компенсации.

Кроме того, изучали клинико-анамнестические данные, проводили физикальные исследования, анализы биохимических показателей, ультразвуковое исследование с дифференциальной диагностикой функциональных и органических причин нарушений ОЖ, результаты доплерографической оценки печеночной гемодинамики, радиологического исследования печени и желчных протоков посредством динамической гепатобилисцинтиграфии. Определенной категории пациентов осуществляли эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию.

При мониторинге состояния больных наряду с клинико-инструментальными методами контроля использовали специализированный опросник для определения уровня качества жизни больных гастроэнтерологического профиля — гастроинтестинальный индекс — *Gastrointestinal Quality of Life Index* (GIQLI) [Eypasch E. et al., 1995].

Пациентов разделили на 3 группы: I ($n=112$) — с функциональными расстройствами желчевыделения; II ($n=28$) — с органическими причинами нарушения ОЖ; III ($n=34$) — ПХЦЭР были обусловлены поражением органов ГПДЗ.

На втором этапе исследования проводили коррекцию ПХЭС в зависимости от механизма развития, анализ эффективности лечебных и реабилитационных мероприятий в ранние и отдаленные сроки наблюдения.

Пациентам I группы проводили консервативное лечение для устранения клинических симптомов, ликвидации дисфункции сфинктера Одди и коррекции моторно-кинетических нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Пациентам II группы осуществляли хирургическую коррекцию органических препятствий оттоку желчи вследствие:

- 1) рубцового стенозирования большого сосочка двенадцатиперстной кишки;
- 2) наличия конкрементов в холедохе;
- 3) протяженных стриктур общего желчного протока.

Пациентам III группы проводилось лечение обострения хронических болезней органов пищеварения, обусловивших (при отсутствии признаков гипертензии желчевыводящей системы) развитие абдоминальных болей и диспепсических расстройств (клиническую симптоматику ПХЭС).

К факторам риска развития ПХЦЭР следует отнести длительный анамнез желчнокаменной болезни, выполнение ХЦЭ в экстренном поряд-

ке на фоне выраженного воспалительного процесса в гепатобилиарной системе, отсутствие в послеоперационный период адекватной коррекции гипертензии желчевыводящих протоков. Ведущим фактором в этиопатогенезе ПХЭС следует считать нарушения ОЖ, выявляющиеся в 80,5% случаев.

Основными причинами развития ПХЭС являются функциональные (64,4%) и органические (16,1%) нарушения желчевыделения, наличие в 19,5% случаев обострений болезней органов ГПДЗ. Этиопатогенетические факторы существенно не влияют на клинические проявления ПХЭС, которые характеризуются преобладанием абдоминального болевого синдрома и диспепсии, сопровождаются значительным снижением уровня качества жизни пациентов.

Полиморфность и неспецифичность клинических проявлений ПХЭС диктуют необходимость углубленной оценки морфофункционального состояния органов желудочно-кишечного тракта с целью верификации причин неудовлетворительных результатов холецистэктомии.

Эхоскопически патологические изменения паренхимы печени обнаружены у 82,7% пациентов с ПХЭС. В 25,3% случаев имелось сопутствующее поражение поджелудочной железы с признаками панкреатэктазии (22,4%).

При анализе результатов доплерографического исследования печеночной гемодинамики особенности внутривисцерального кровотока выявлялись у 48,3% пациентов в виде усиления артериального компонента (на $22,3 \pm 4,9\%$) с одновременным снижением притока по системе воротной вены (на $19,8 \pm 5,7\%$).

Нарушения поглотительно-экскреторной функции печени, по данным динамической гепатобилисцинтиграфии, определялись у 72,2% пациентов. Наибольшие изменения наблюдались преимущественно у больных с нарушением ОЖ.

Использование разработанного способа ультразвуковой дифференциальной диагностики функциональных и органических причин ОЖ у пациентов после ХЦЭ, основанного на динамической оценке показателя индекса опорожнения холедоха, позволяет с высокой степенью точности (94,1%) верифицировать причину гипертензии желчевыводящей системы, связанную с патологическими

изменениями большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Комплексное обследование пациентов, не удовлетворенных результатами ранее перенесенной ХЦЭ, включавшее углубленную ультразвуковую оценку морфофункционального состояния гепатобилиарной системы и поджелудочной железы, позволило определить четкие критерии выбора способа коррекции ПХЭС в зависимости от механизма его развития. Дифференцированный подход к коррекции ПХЭС позволил в подавляющем большинстве (89,7%) случаев значительно повысить уровень качества жизни данной категории больных.

Пациентам с функциональными расстройствами желчевыделения показано проведение комплекса терапевтических мероприятий, включающих охранительный лечебный режим, диету, назначение препаратов, корригирующих сократительную способность сфинктера Одди, а также ферментных средств — алюминийсодержащие буферные антациды, в ряде случаев — про- и пребиотики.

Показаниями к оперативной декомпрессии желчевыводящей системы при органических препятствиях ОЖ являются рубцовое стенозирование большого сосочка двенадцатиперстной кишки, протяженные стриктуры общего желчного протока, холедохолитиаз. При выявлении патологических изменений других органов желудочно-кишечного тракта, развившихся до ХЦЭ или после нее, показано консервативное лечение основной патологии, направленное на восстановление морфофункционального состояния органов пищеварения.

Динамическое изучение уровня качества жизни пациентов, страдающих ПХЭС, позволяет осуществлять постоянный мониторинг течения болезни.

Диссертация на соискание *ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в Томском военно-медицинском институте.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент **И.О. Гибадулина**.

Научный консультант: доктор медицинских наук, доцент **Н.В. Гибадулин**.

Дата защиты: 09.06.2006 на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Сибирском государственном медицинском университете.