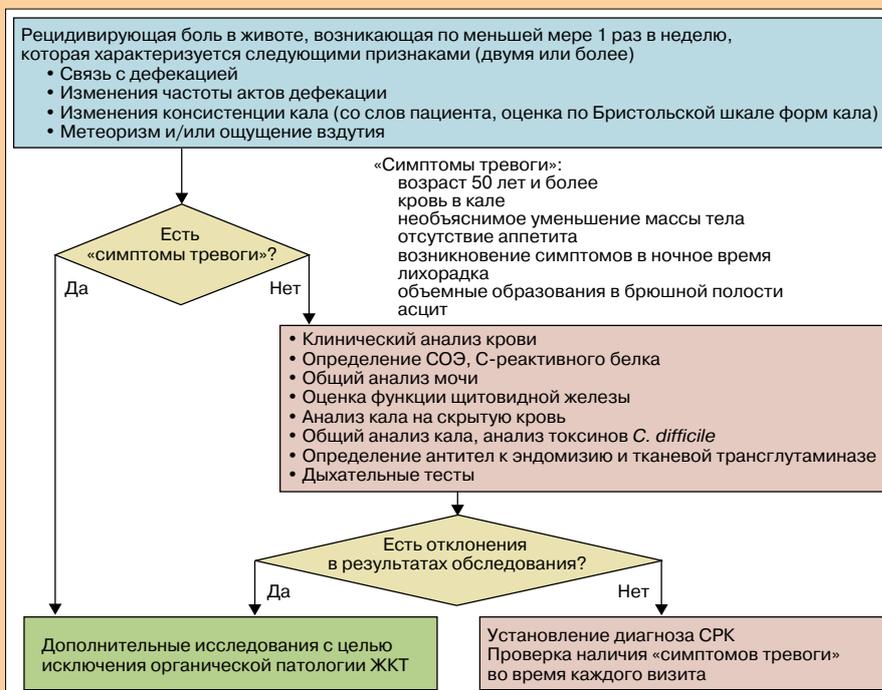




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology



Алгоритм диагностики синдрома раздраженного кишечника. Пояснения на С. 76-93
Diagnostic algorithm for irritable bowel syndrome. See pp. 76-93

Учредитель:
Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Official publication of the
Russian gastroenterological
Association

Издатель:
ООО «Гастро»

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.gastro-j.ru

Эл. почта:
editorial@gastro-j.ru

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

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя

Ответственность за достовер-
ность рекламной информации
несут рекламодатели

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

Состав редакционной коллегии

Главный редактор

Ивашкин В.Т. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Ответственный секретарь

Лапина Т.Л. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Эл. почта: editorial@gastro-j.ru

Редакционная коллегия

Баранская Е.К. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Блюм Х.Е. Фрайбург, Германия
Университетский госпиталь Фрайбурга

Буеверов А.О. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Булгаков С.А. Москва, Россия
РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Григорян Э.Г. Ереван, Армения
Научно-исследовательский институт
курортологии и физической медицины

Калинин А.В. Москва, Россия
Московский областной научно-
исследовательский клинический
институт им. М.В. Владимирского

Касаца Дж. Милан, Италия
Университет Милана

Кононов А.В. Омск, Россия
Омский государственный медицинский
университет

Королев М.П. Санкт-Петербург, Россия
Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет

Лемешко З.А. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Логинов А.Ф. Москва, Россия
Национальный медико-хирургический
Центр им. Н.И. Пирогова

Маев И.В. Москва, Россия
МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Маевская М.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Малфертейнер П. Магдебург, Германия
Университетская клиника,
Университет Отто фон Герике

Маммаев С.Н. Махачкала, Россия
Дагестанский государственный
медицинский университет

Мараховский Ю.Х. Минск, Белоруссия
Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Охлобыстин А.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Павлов Ч.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Пискунов Г.Г. Москва, Россия

Полуэктова Е.А. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Серяков А.П. Москва, Россия
Российский университет дружбы народов

Симаненков В.И. Санкт-Петербург, Россия
Северо-Западный государственный медицин-
ский университет им. И.И. Мечникова

Тертычный А.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Трухманов А.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Халиф И.Л. Москва, Россия
Государственный научный центр
колопроктологии им. А.Н.Рыжих

Царьков П.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Шептулин А.А. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Шифрин О.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Editor-in-chief

Ivashkin V.T. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Editorial Manager

Lapina T.L. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
E-mail: editorial@gastro-j.ru

Editorial board

Baranskaya Ye.K. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Blum H.E. Freiburg, Germany
University Hospital Freiburg

Buyeverov A.O. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Bulgakov S.A. Moscow, Russia
Russian National Research Medical University
named after N.I. Pirogov

Grigoryan E.G. Yerevan, Armenia
Scientific Research Institute of Spa Treatment
and Physical Medicine

Kalinin A.V. Moscow, Russia
Moscow Regional Research Clinical Institute
named after M.V. Vladimirovsky

Cacazza G. Milan, Italy
University of Milan

Kononov A.V. Omsk, Russia
Omsk State Medical University

Korolev M.P. Saint-Petersburg, Russia
Saint-Petersburg State
Pediatric Medical University

Lemeshko Z.A. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Loginov A.F. Moscow, Russia
National Medical and Surgical Center
named after N.I. Pirogov

Mayev I.V. Moscow, Russia
Moscow State University of Medicine
and Dentistry named after A.I. Yevdokimov

Mayevskaya M.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Malferteiner P. Magdeburg, Germany
University Clinic, Otto-von-Guericke University

Mammayev S.N. Machachkala, Russia
Dagestan State Medical
University

Marakhovskiy Yu.Kh. Minsk, Belarus
Belarusian Medical Academy
of Post-Graduate Education

Okhlobystin A.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Pavlov C.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Piskunov G.G. Moscow, Russia

Poluektova Ye.A. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Seryakov A.P. Moscow, Russia
RUDN University

Simanenkova V.I. Saint-Petersburg, Russia
North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov

Tertychny A.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Trukhmanov A.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Khalif I.L. Moscow, Russia
State Scientific Center of Coloproctology
named after A.N. Ryzhikh

Tzar'kov P.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Sheptulin A.A. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Shifrin O.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Лекции и обзоры

Хуберт Э. Блюм

Кишечный микробиом – основной фактор поддержания здоровья и развития болезни человека 4

В.Т. Ивашкин, К.В. Ивашкин

Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы 11

Оригинальные исследования

*Я.Н. Ярушина, Г.Б. Колотова, В.А. Руднов, В.А. Багин**Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь у пациентов многопрофильного стационара и факторы риска ее развития 20

Обмен опытом

*В.М. Смирнов, Д.С. Свешников, Т.Ч. Кузнецова,**М.И. Монгуш, О.С. Раевская*

Функциональная характеристика серотонинергических нервов, усиливающих сокращения желудка и кишечника 29

Г.А. Пенжоян, Г.Ю. Модель, Г.Ф. Коротько

Активность пищеварительных ферментов новорожденных как прогностический фактор эффективности грудного вскармливания 39

Гепатология

А.И. Дядык, Т.Е. Куглер, И.С. Маловичко, Н.Ф. Яровая, И.В. Ракитская

Принципы диуретической терапии при лечении больных циррозом печени 48

П.Д. Бессонов, И.В. Борзунов, Е.Н. Бессонова

Особенности течения инфекции мочевыводящего тракта у больных декомпенсированным циррозом печени, включенных в лист ожидания трансплантации печени 57

Д.Т. Абдурахманов, Е. Сидорова, И.Н. Тихонов, Н.А. Мухин, В.Т. Ивашкин

Успешное лечение вирусного гепатита С даклатасвиром и асунапревиром у двух реципиентов донорских легких 65

Клинические рекомендации

Е.Л. Насонов, В.Т. Ивашкин, Н.Н. Яхно, А.И. Мартынов, Г.П. Арутюнов, А.Е. Каратеев, Л.И. Алексеева, Н.В. Чичасова, М.А. Евсеев, М.Л. Кукушкин, А.М. Лиля, А.П. Ребров, Д.С. Новикова, С.С. Копенкин, Г.Р. Абузарова, К.В. Скоробогатых, Т.Л. Лапина, Т.В. Попкова

Проект Национальных клинических рекомендаций (основные положения)

Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации,

Российского общества по изучению боли «Рациональное использование

нестероидных противовоспалительных препаратов»

(По результатам совещания группы экспертов, г. Москва, 01.04.2017) 69

*В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шельгин, Е.К. Баранская, Е.А. Белоусова,**А.Г. Бениашвили, С.В. Васильев, А.О. Головенко, О.В. Головенко, Е.Г. Григорьев,**Н.В. Костенко, Т.Л. Лапина, И.Д. Лоранская, О.С. Ляшенко, И.В. Маев,**Е.А. Полуэктова, В.Г. Румянцев, В.М. Тимербулатов, А.С. Трухманов,**О.Ю. Фоменко, И.Л. Халиф, Е.Ю. Чашкова, А.А. Шептулин,**О.С. Шифрин, В.В. Яновой*

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации

и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома

раздраженного кишечника 76

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

В.О. Кайбышева, Е.К. Баранская

Непереносимость углеводов 94

Ю.О. Шульпекова, А.А. Курбатова, А.В. Седова

Запор функционального происхождения 105

Новости колопроктологии

*А.О. Соловьев, А.А. Воробьев, О.Л. Соловьев,**Г.А. Соловьева, Е.В. Литвина*

Лечение ректоцеле, обусловленного недостаточностью мышц

тазового дна, у женщин 113

 Lectures and reviews

- Hubert E. Blum*
 Intestinal microbiome – a leading factor in human health and diseases 4
- V.T. Ivashkin, K.V. Ivashkin*
 Intestinal microbiome as effective regulator of enteral and central nervous system activity 11

 Original investigation

- Ya.N. Yarushina, G.B. Kolotova, V.A. Rudnov, V.A. Bagin*
Clostridium difficile-associated disease in versatile hospital patient population and risk factors for its development..... 20

 ОБМЕН ОПЫТОМ

- V.M. Smirnov, D.S. Sveshnikov, T.Ch. Kuznetsova, M.I. Mongush, O.S. Rayevskaya*
 Functional characteristics of serotonergic nerves stimulating stomach and intestinal contractions 29
- G.A. Penzhoyan, G.Yu. Model', G.F. Korotko*
 Breast-feeding efficacy prognosis by digestive enzymes activity in newborns 39

 Hepatology

- A.I. Dyadyk, T.Ye. Kugler, I.S. Malovichko, N.F. Yarovaya, I.V. Rakitskaya*
 Principles of diuretic therapy at liver cirrhosis..... 48
- P.D. Bessonov, I.V. Borzunov, E.N. Bessonova*
 Urinary tract infections in patients with decompensated liver cirrhosis, listed for liver transplantation 57
- D.T. Abdurakhmanov, Ye. Sidorova, I.N. Tikhonov, N.A. Mukhin, V.T. Ivashkin*
 Efficacy of daclatasvir and asunaprevir for viral hepatitis C in two donor lung recipients 65

 Clinical guidelines

- Ye.L. Nasonov, V.T. Ivashkin, N.N. Yakhno, A.I. Martynov, G.P. Arutyunov, A.Ye. Karateyev, L.I. Alekseyeva, N.V. Chichasova, M.A. Evseyev, M.L. Kukushkin, A.M. Lila, A.P. Rebrov, D.S. Novikova, S.S. Kopenkin, G.R. Abuzarova, K.V. Skorobogatykh, T.L. Lapina, T.V. Popkova*
 National clinical guidelines (summary) of Association of rheumatologists of Russia, Russian gastroenterological association, Russian Association for the study of pain «Rational treatment by non-steroidal anti-inflammatory drugs»: the draft (Data of the expert board meeting, Moscow, 01.04.2017) 69
- V.T. Ivashkin, Yu.A. Shelygin, Ye.K. Baranskaya, Ye.A. Belousova, A.G. Beniashvili, S.V. Vasilyev, A.O. Golovenko, O.V. Golovenko, Ye.G. Grigoryev, N.V. Kostenko, T.L. Lapina, I.D. Loranskaya, O.S. Lyashenko, I.V. Mayev, Ye.A. Poluektova, V.G. Rummyantsev, V.M. Timerbulatov, A.S. Trukhmanov, O.Yu. Fomenko, I.L. Khalif, E.Yu. Chashkova, A.A. Sheptulin, O.S. Shifrin, V.V. Yanovoy*
 Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology..... 76

 National college of gastroenterologists, hepatologists

- V.O. Kaybysheva, Ye.K. Baranskaya*
 Carbohydrate intolerance 94
- Yu.O. Shulpekova, A.A. Kurbatova, A.V. Sedova*
 Functional constipation 105

 News of coloproctology

- A.O. Solovyov, A.A. Vorobyev, O.L. Solovyev, G.A. Solovyova, E.V. Litvina*
 Treatment of the rectocele caused by pelvic floor muscles incompetence in women..... 113

Кишечный микробиом — основной фактор поддержания здоровья и развития болезней человека

Хуберт Е. Блюм

Клиника Фрайбургского университета, Фрайбург, Германия

Intestinal microbiome — a leading factor in human health and diseases

Hubert E. Blum

University Hospital Freiburg, Germany

Цель обзора. Отразить современные представления о роли микробиома в поддержании здоровья человека и развитии различных заболеваний.

Краткое содержание. Благодаря современным достижениям молекулярной и клеточной биологии существенно расширились наши представления о патогенезе многих заболеваний человека и разработаны новые подходы к их диагностике, лечению и профилактике. На основе результатов современных молекулярных, генетических, эпигенетических, микробиологических и биохимических исследований стало возможным, с одной стороны, изучать точечные мутации и варианты полиморфизма отдельных нуклеотидов в рамках полногеномного анализа, с другой — с помощью высокоточного анализа и других методик проводить одновременное исследование тысяч генов (анализ ДНК) или их производных (РНК и белки) с созданием индивидуального профиля самих генов или их экспрессии («генетическая подпись»), а также осуществлять анализ индивидуального микробиома пациента с оценкой его патогенного потенциала. Подобные исследования позволяют все чаще проводить оценку индивидуальной предрасположенности к заболеваниям, прогноза болезни и эффективности выбранной стратегии лечения («персонализированная медицина»).

Заключение. Исследование микробиома человека, а также полногеномные исследования способствуют

Aim: to present the modern concept of physiological and pathophysiological impact of microbiome.

Summary: Major advances in molecular and cell biology significantly improved our understanding of disease pathogenesis as well as in novel strategies for the diagnosis, therapy and prevention of human diseases. Based on modern molecular, genetic, epigenetic microbiologic and biochemical studies it is, on the one hand, possible to identify disease-related point mutations and single nucleotide polymorphisms within genome-wide association analyses (GWAS). On the other hand, high throughput array and other technologies made it possible to simultaneously analyze thousands of genes (DNA) or gene products (RNA and proteins), resulting in an individual gene or gene expression profile ('signature') or to characterize the individual microbiome and its pathogenetic potential. Such data increasingly allow to define the individual disease predisposition and to predict disease prognosis as well as the efficacy of therapeutic strategies in the individual patient ('personalized medicine').

Conclusion: Studying of human microbiome along with GWAS contributed greatly to the recent advances in the diagnosis, treatment and prevention of human diseases.

Key words: microbiota, fecal transplantation, inflammatory bowel disease, obesity, atherosclerosis, neurodegenerative diseases

Хуберт Е. Блюм — профессор, отделение медицины II, Университетский госпиталь Фрайбурга.

Контактная информация: hubert.blum@uniklinik-freiburg.de; Hugstetter Str. 55. D-79106 Freiburg, Germany

Hubert E. Blum — M.D., Department of Medicine II, Freiburg University Hospital.

Contact information: hubert.blum@uniklinik-freiburg.de; Hugstetter Str. 55. D-79106 Freiburg, Germany

Поступила: 25.04.2017 / Received: 25.04.2017

достижению новых успехов в диагностике, лечении и профилактике заболеваний человека.

Ключевые слова: микробиота, пересадка кала, воспалительные заболевания кишечника, ожирение, атеросклероз, нейродегенеративные заболевания.

Для цитирования: Блюм Г.Э. Кишечный микробиом — основной фактор поддержания здоровья и развития болезней человека. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):4-10
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-4-10

For citation: Hubert E. Blum. Intestinal microbiome — a leading factor in human health and diseases. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):4-10
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-4-10

The basic aspects of molecular and cell biology are not only integral part of biomedical research but are also translated into patient care. Several global consortia have been launched and in part completed during the last decades. All of them continuously transform basic biomedical research and translate into medical applications and, after evaluation in randomized clinical trials, enter clinical practice with a tremendous potential to advance the diagnosis, treatment and prevention of human diseases.

More than 15 years ago, the international human genome organization (HUGO) project established the complete sequence of the ca. 3 billion base pairs that make up the human genome [1, 2]. In order to utilize these data from the HUGO project for research as well as for clinical applications and to define the functions of newly identified genes, collectively termed 'functional genomics', strategies were developed to globally analyze genomic DNA sequences as well as their cell-, tissue- or organ-specific expression profile. Using chips, so-called 'microarrays', thousands or ten thousands of single-stranded DNA species, reverse transcribed RNA (cDNA) or oligonucleotides of known sequence can provide a global gene (genomics), gene expression (transcriptomics, proteomics) or metabolite (metabolomics) profile ('signature') that is characteristic for the disease of individual patients, including its natural course, prognosis and response to therapy.

In 2005 the international haplotype map (HapMap) project was initiated to identify via genome-wide association studies (GWAS) in ethnically different populations, single nucleotide polymorphisms (SNPs) and their association with specific human diseases and individual phenotypic characteristics [3, 4]. Through GWAS an increasing number of gene loci have been identified that are associated with individual (future) phenotypic traits, such as hair or eye color, height, body mass index and others as well as with the predisposition

to specific disease [3, 4]. Further, genetic variants are associated with the individuals' response to drug treatment, e.g., to lithium [5]. Overall, GWAS allow an increasingly better understanding of disease pathogenesis and a more accurate assessment of the individual risk to develop a specific disease. Clinically, this may eventually translate into clinical advances in disease prevention, early diagnosis and therapy. It should be cautioned, however, that the contribution of a defined SNP to the risk assessment for a given disease must be weighed by established clinical parameters and needs to be carefully evaluated before clinical utilization.

The Human Microbiome Project

The human microbiome project (HMP) was established as another global consortium [6–10]. The HMP and the 'Metagenomics of the Human Intestinal Tract (Meta-HiT) Consortium Europe' aim at the sequencing of all microbes (eukaryotes, archaea, bacteria, viruses) that inhabit specific body sites, such as the mouth, throat and airways, stomach and intestine, the urogenital system and the skin, respectively. Recent data demonstrate that specific compositions of the microbial community are associated with health and disease and suggest that the detailed characterization, function and variation of the microbial communities will reveal important commensal host-microbe as well as microbe-microbe interactions with diagnostic, therapeutic and preventive implications [11, 12].

While the HMP has meanwhile developed into a major field of biomedical research, the intestinal microbial community in particular has turned out to play a major role in human health as well as in and disease pathogenesis as will be discussed in more detail below [13].

The intestinal microbial community

In recent years the intestinal microbial community has been studied in great detail. It represents a microbial ecosystem consisting of

trillion microbial cells with an aggregate 9.9 million microbial genes across the fecal microbiome [14]. While until recently, the environment *in utero* has been considered sterile, DNA-based analyses identified bacterial species in maternal placenta, amniotic fluid and meconium. The colonization of the human gut begins at birth with a rapid expansion of bacterial diversity and is characterized by a successively changing composition that eventually becomes relatively stable in adulthood [15]. While the specific microbial species and subspecies and their proportions vary greatly from person to person the individual microbiome is unique and becomes more diverse in the elderly.

Important factors for the composition of the intestinal microbial community are endogenous and exogenous factors [16, 17]. Examples are the mode of delivery of the neonates, diet (dietary supplements, breast-feeding, formula-feeding), xenobiotics, including antibiotics and other drugs [18–21]. Further, infections and exposure to environmental microbial agents are established risk factors for childhood diseases, such as obesity and allergy [22, 23]. Recent evidence further suggests that human genetic variation also influences the abundance of specific members of the intestinal microbial community [24].

Taken together, the emerging data suggest that the detailed characterization of the human intestinal microbiome composition, function and variation across different body sites will reveal important commensal host-microbe as well as microbe-microbe interactions that may play a role in human health and disease.

In view of the numerous and diverse physiological functions of the intestinal microbiota in human health (**Table 1**) it is not surprising that it is also involved in gastrointestinal as well as non-gastrointestinal diseases, such as obesity/metabolic syndrome, and atherosclerosis/cardiovascular as well as neurologic/psychiatric and neurodegenerative diseases, making it one of the most dynamic current topics in biomedical research (**Table 2**). In the following, a few examples will be discussed in more detail.

Inflammatory bowel diseases and colon cancer

The inflammatory bowel diseases (IBD) in humans include ulcerative colitis (UC) and Crohn disease (CD). These are characterized by inflammation limited to the mucosal layer of the colon in UC and the transmural involvement of the gastrointestinal tract, including extraintestinal sites in CD. While the pathogenesis of IBD is not fully understood [25], it is clear that its pathology depends among others on the intestinal microbial community [26, 27]. Further, a case-control study identified 'IBD-specific' alterations of the intestinal microbiota that

may serve as biomarkers for the prediction of disease predisposition, activity/severity and responsiveness to therapy [28, 29].

Host genes with effects on the composition of the intestinal microbiota are the IgA locus and the HLA genes as well as the defensin genes, the NOD2 gene, the resistin-like molecule beta gene, the apolipoprotein I gene, the MEFV gene and the myeloid differentiation primary response protein 88 gene. The three components – environment, host genetics and the microbial community – interact to maintain homeostasis in the intestine [7]. The disruption of the stability of this interaction may be a trigger for disease development. Two recent publications shed a new light on the pathogenesis of IBD through the change of the intestinal microbial composition involving two different pathways: helminth invasion [30] and lipocalin-2 expression [31], respectively.

Helminth invasion, microbial community and IBD. Epidemiologic studies demonstrated a major increase of the incidence of IBD in the developed world, suggesting a change in the environment, including an alteration of the intestinal microbiome [32] and a decreased exposure to intestinal parasites, such as helminths [33]. In mice deficient for the CD susceptibility gene *Nod2* (*Nod2*^{-/-} knockout) [34] it could be demonstrated that small intestinal abnormalities develop at sustained colonization by the inflammatory bacterium *Bacteroides vulgatus*, an ubiquitous member of the intestinal microbial community [35]. Chronic infection of *Nod2*^{-/-} mice with the parasitic worm *Trichuris muris*, however, inhibited colonization with inflammatory *Bacteroides* species and promoted the establishment of a protective microbial environment enriched in *Clostridiales* [30]. Further, the authors demonstrated that individuals from helminth-endemic regions harbour a similar protective microbial community and deworming treatment reduced *Clostridiales* and increased *Bacteroidales*, resulting in an increased IBD incidence. These data support the 'hygiene hypothesis' whereby certain individuals are genetically susceptible to the consequences of a changing intestinal microbial community that favors IBD development.

Lipocalin-2 protection from IBD and colon cancer. Lipocalin-2 (*Lcn2*) is an antimicrobial peptide with high mucosal and fecal concentrations in patients with IBD. It is produced by various cell types, including epithelial cells, and acts as an antimicrobial defense mediator by binding to a subset of bacterial siderophores, thereby preventing bacterial iron acquisition and growth of siderophore-dependent strains. While it has been implicated in several biologic processes, such as acute phase response, erythropoiesis and iron metabolism, its functional role in contributing to IBD development remained unclear.

To decipher the role of Lcn2 in colon inflammation, mice double deficient in Lcn2 and IL-10 (Lcn2^{-/-}/IL10^{-/-} double knockout) were generated and compared to single knockout and wild-type animals. The experimental data indicate that Lcn2 expression protects from early onset colitis and from the spontaneous emergence of right-sided colonic tumors that result from IL-10 deficiency. Inflammation is driven by IL-6 which controls tumorigenesis as well. The Lcn2^{-/-}/IL10^{-/-} double knockout mice showed major alterations of their intestinal microbial community, especially with respect to the facultative pathogenic *Alistipes spp.* These contribute to inflammation and tumorigenesis as shown by the transmissibility of the phenotype and by protective effect of antibiotic therapy. Taken together, the authors demonstrate that Lcn2 protects against intestinal inflammation and tumorigenesis in the face of an altered intestinal microbial composition [31].

Recently, it was discovered that the probiotic *Lactobacillus casei* strain ATCC334 produces ferrichrome that inhibits colon cancer progression by apoptosis mediated through the c-Jun N-terminal kinase pathway [36], possibly representing a novel tumor-suppressing strategy.

Obesity

Obesity [37], insulin resistance [38] and kwashiorkor [39, 40] are examples for which a correlation between intestinal microbial dysbiosis and the clinical state has been demonstrated. Further, in genetically susceptible hosts, the transplantation of fecal microbiota from healthy donors to patients resulted in clinical improvement [41]. The underlying concept is a 'common ground hypothesis' that involves a leaky mucosa caused by various endogenous or exogenous factors, the expansion of opportunistic microbes (dysbiotic pathobionts) with the generation of pathogenic microbial gene products which can be transferred to genetically susceptible individuals [13].

Atherosclerosis and thrombosis risk

Recent studies suggest that intestinal microbes are involved in atherosclerosis development. In this context, foods rich in choline, phosphatidylcholine and carnitine such as meat, egg yolk and high-fat dairy products, serve as precursors of trimethylamine (TMA) and TMA N-oxide (TMAO) that accelerates atherosclerosis [42]. Elevated TMAO blood levels are associated with an increased risk for atherosclerotic heart disease and major adverse cardiac event incidence. Further, TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombotic events in animal models, employing dietary choline or TMAO, germ-free mice and microbial transplantation, collectively confirming the key role of intestinal microbiota [43]. Taken together, these

results reveal a previously unknown link between specific dietary nutrients, intestinal microbes and thrombosis risk.

The intestinal TMAO formation is a two-step process involving the generation of TMA by intestinal microbes after food ingestion and the hepatic conversion of TMA to TMAO by host flavin monooxygenases. Wang et al. [44] demonstrated that 3,3-dimethyl-1-butanol (DMB), choline structural analog, blocks the intestinal TMA formation inhibiting microbial TMA lyase that results in reduced TMAO levels. Thus, 'drugging the microbiome' with DMB may be a novel approach for the prevention/treatment of atherosclerosis.

Neurodevelopmental, psychiatric and neurodegenerative diseases

Studies investigating the intestinal microbial-brain communication (gut-brain axis) demonstrate a critical role of the intestinal microbial community in modulating the maturation and function of tissue-resident immune cells in the central nervous system (CNS) as well as the activation of peripheral immune cells involved in neuroinflammation, brain injury, autoimmunity and neurogenesis [45]. Germ-free mice raised under sterile conditions or mice depleted of their intestinal microbiota by antibiotics show major alterations in behaviours or neuropathologies that characterize neurodevelopmental, psychiatric and neurodegenerative disorders [46] like autism spectrum disorders, depression and Alzheimer's or Parkinson's disease (**Table 2**).

An impressive example for a pathogenic role of the intestinal microbial community is Parkinson's disease (PD). In patients with PD, plaques in brain cells as well as in the intestine containing neurotoxic protein alpha-synuclein (AS) are a hallmark of the disease. For example, in PD patients gastric motility is frequently impaired [47] and intestinal AS levels are elevated [48].

In a mouse model overexpressing AS the animals indeed develop neurologic deficits resembling those of PD patients. Recently, three lines of evidence demonstrated a central role of the intestinal microbial community in the pathogenesis of PD: (1) in the PD mouse model germ-free animals developed fewer plaques and almost no neurological deficits as compared to conventionally colonized controls, (2) treatment of PD mice with antibiotics resulted in an improvement of the neurological deficits and (3) fecal transplantation from patients with PD to germ-free mice resulted in neurological deficits resembling PD [49].

The underlying concept is the central contribution of the microbial community to a defect of the microglia *via* short-chain fatty acids (SCFAs) that represent bacterial fermentation products [50]. While germ-free mice showed reduced microglia, SCFAs modulated microglia and enhanced PD

Table 1. Examples of the intestinal microbial community functions in human health.

Табл. 1. Основные функции кишечного микробного сообщества у здорового человека

	References
Host Physiology	
Adaptive immunity	[51]
Autoimmunity	[52]
Innate immunity	[53]
Cell proliferation	[54]
Bone density	[20]
Vascularization	[55]
Neurological signalling	[56]
Biosynthesis	
Neurotransmitters	
Steroid hormones	
Vitamins	
Metabolism	
Dietary components	
Bile salts	
Drugs	
Xenobiotics	

pathophysiology [49]. The identification of the disease-causing bacteria and the mechanism leading to the deposition of the neurotoxic AS plaques await further clarification.

Basic biomedical research has made major advances in recent years and provides increasing amounts of individual diagnostic, preventive as well as therapeutic options for patients with inherited or acquired, malignant or non-malignant diseases. Apart from an increasing number of host genetic susceptibility loci and environmental factors, the individual microbial community is central for the barrier between microbes and hosts. In particular, the intestinal microbial community is involved in a large number of normal biological functions in health (**Table 1**) as well as in numerous common, gastrointestinal and non-gastrointestinal diseases, such as obesity/metabolic syndrome,

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Financial disclosure. The author has no financing to disclose.

References

1. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, Devon K, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, Smith HO, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-1351.

Table 2. Examples of diseases associated to intestinal microbial community.

Табл. 2. Основные заболевания, связанные с состоянием кишечного микробного сообщества (примеры)

	References
Allergies/ Allergy protection	[23, 52, 57–59]
Atherosclerosis/ Thrombosis/ Cardiovascular Disease	[42–44, 60–63]
Cancer	[64, 65]
Diabetes mellitus	[38, 66]
Immune-Mediated Inflammatory Diseases	
Inflammatory bowel diseases	[26, 27, 30, 31, 67, 68]
Multiple sclerosis	[69, 70]
Rheumatoid arthritis	[71]
Psoriasis	[72]
Kwashiorkor	[39, 40]
Liver Diseases	[73, 74]
Metabolic Syndrome/ Obesity	[37, 75–78]
Neurodevelopmental, psychiatric and neurodegenerative diseases	
Autism	[45, 79]
Depression	[45, 80]
Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease	[45, 49, 50, 81, 82]

atherosclerosis/thrombosis or neurodevelopmental, psychiatric and neurodegenerative diseases (**Table 2**). Dietary interventions targeting intestinal microbiota, such as caloric restricted diets rich in fiber and vegetables as well as fecal microbial transplantation are examples of health benefits in humans. In recent years, the intestinal microbiome thus has become one of the most dynamic areas of biomedical research that holds an enormous potential for interventions regarding human health and diseases.

- Akula N, Ardaur R, et al. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *Lancet* 2016.
6. Proctor LM. The Human Microbiome Project in 2011 and beyond. *Cell Host Microbe* 2011;10:287-291.
 7. Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:279-290.
 8. Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-214.
 9. Human Microbiome Project C. A framework for human microbiome research. *Nature* 2012;486:215-221.
 10. Gevers D, Knight R, Petrosino JF, Huang K, McGuire AL, Birren BW, Nelson KE, et al. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol* 2012;10: e1001377.
 11. Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends Genet* 2013;29:51-58.
 12. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JH, Duflou A, Lowenberg M, et al. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015;149:110-118 e114.
 13. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med* 2016;375:2369-2379.
 14. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, Arumugam M, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol* 2014;32:834-841.
 15. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486:222-227.
 16. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, Mujagic Z, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science* 2016;352:565-569.
 17. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, Kurilshikov A, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* 2016;352:560-564.
 18. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14691-14696.
 19. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, Blanchard C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014;20:159-166.
 20. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methe BA, Zavadil J, Li K, Gao Z, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 2012;488:621-626.
 21. Maurice CF, Haiser HJ, Turnbaugh PJ. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell* 2013;152:39-50.
 22. Fujimura KE, Demoor T, Rauch M, Faruqi AA, Jang S, Johnson CC, Boushey HA, et al. House dust exposure mediates gut microbiome Lactobacillus enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:805-810.
 23. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levani S, Fadrosh D, Panzer AR, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med* 2016;22:1187-1191.
 24. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhan R, Beaumont M, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014;159:789-799.
 25. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427-434.
 26. Hall LJ, Walshaw J, Watson AJ. Gut microbiome in new-onset Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;147:932-934.
 27. Sha S, Xu B, Wang X, Zhang Y, Wang H, Kong X, Zhu H, et al. The biodiversity and composition of the dominant fecal microbiota in patients with inflammatory bowel disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:245-251.
 28. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:13780-13785.
 29. Peterson DA, Frank DN, Pace NR, Gordon JI. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe* 2008;3:417-427.
 30. Ramanan D, Bowcutt R, Lee SC, Tang MS, Kurtz ZD, Ding Y, Honda K, et al. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. *Science* 2016;352:608-612.
 31. Moschen AR, Gerner RR, Wang J, Klepsch V, Adolph TE, Reider SJ, Hackl H, et al. Lipocalin 2 Protects from Inflammation and Tumorigenesis Associated with Gut Microbiota Alterations. *Cell Host Microbe* 2016;19:455-469.
 32. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014;157:121-141.
 33. Weinstock JV, Elliott DE. Helminths and the IBD hygiene hypothesis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:128-133.
 34. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, Andersen V, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet* 2016;387:156-167.
 35. Ramanan D, Tang MS, Bowcutt R, Loke P, Cadwell K. Bacterial sensor Nod2 prevents inflammation of the small intestine by restricting the expansion of the commensal *Bacteroides vulgatus*. *Immunity* 2014;41:311-324.
 36. Konishi H, Fujiya M, Tanaka H, Ueno N, Moriichi K, Sasajima J, Ikuta K, et al. Probiotic-derived ferrichrome inhibits colon cancer progression via JNK-mediated apoptosis. *Nat Commun* 2016;7:12365.
 37. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013;341:1241-1244.
 38. Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, Hyotylainen T, Nielsen T, Jensen BA, Forslund K, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature* 2016;535:376-381.
 39. Smith MI, Yatsunenkov T, Manary MJ, Trehan I, Mkakosya R, Cheng J, Kau AL, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science* 2013;339:548-554.
 40. Subramanian S, Huq S, Yatsunenkov T, Haque R, Mahfuz M, Alam MA, Benezra A, et al. Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. *Nature* 2014;510:417-421.
 41. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-916 e917.
 42. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19:576-585.
 43. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, Li L, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell* 2016;165:111-124.
 44. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, Levison BS, Zhu W, Org E, Gu X, et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell* 2015;163:1585-1595.
 45. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci* 2017;20:145-155.

46. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe* 2015;17:565-576.
47. Fasano A, Visanji NP, Liu LW, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2015;14:625-639.
48. Shannon KM, Keshavarzian A, Mutlu E, Dodiya HB, Daian D, Jaglin JA, Kordower JH. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:709-715.
49. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, Challis C, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016;167:1469-1480 e1412.
50. Erny D, Hrabe de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015;18:965-977.
51. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature* 2016;535:75-84.
52. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, Siljander H, Franzosa EA, Yassour M, Kolde R, et al. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell* 2016;165:842-853.
53. Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature* 2016;535:65-74.
54. Ijssennagger N, Belzer C, Hooiveld GJ, Dekker J, van Mil SW, Muller M, Kleerebezem M, et al. Gut microbiota facilitates dietary heme-induced epithelial hyperproliferation by opening the mucus barrier in colon. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:10038-10043.
55. Reinhardt C, Bergentall M, Greiner TU, Schaffner F, Ostergren-Lunden G, Petersen LC, Ruf W, et al. Tissue factor and PAR1 promote microbiota-induced intestinal vascular remodelling. *Nature* 2012;483:627-631.
56. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015;161:264-276.
57. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, Heederik D, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;364:701-709.
58. Lynch SV, Wood RA, Boushey H, Bacharier LB, Bloomberg GR, Kattan M, O'Connor GT, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:593-601 e512.
59. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, Murray SE, Ledford JG, et al. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med* 2016;375:411-421.
60. Jonsson AL, Backhed F. Drug the Bug! *Cell* 2015;163:1565-1566.
61. Tilg H. A Gut Feeling about Thrombosis. *N Engl J Med* 2016;374:2494-2496.
62. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011;472:57-63.
63. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013;368:1575-1584.
64. Feng Q, Liang S, Jia H, Stadlmayr A, Tang L, Lan Z, Zhang D, et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nat Commun* 2015;6:6528.
65. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015;350:1084-1089.
66. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490:55-60.
67. Forbes JD, Van Domselaar G, Bernstein CN. Microbiome Survey of the Inflamed and Noninflamed Gut at Different Compartments Within the Gastrointestinal Tract of Inflammatory Bowel Disease Patients. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:817-825.
68. Forbes JD, Van Domselaar G, Bernstein CN. The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Front Microbiol* 2016;7:1081.
69. Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, Kuczynski J, DeSantis TZ, Warrington J, Venkatesan A, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators. *J Investig Med* 2015;63:729-734.
70. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, Li N, von Glehn F, Yan R, Patel B, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun* 2016;7:12015.
71. Chen J, Wright K, Davis JM, Jeraldo P, Marietta EV, Murray J, Nelson H, et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med* 2016;8:43.
72. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, Marmon S, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:128-139.
73. Haque TR, Barritt AS. Intestinal microbiota in liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30:133-142.
74. Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, Guo J, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014;513:59-64.
75. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-484.
76. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2013;34:39-58.
77. Mazidi M, Rezaie P, Kengne AP, Mobarhan MG, Ferns GA. Gut microbiome and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2016;10: S150-157.
78. Sonnenburg JL, Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016;535:56-64.
79. Choi GB, Yim YS, Wong H, Kim S, Kim H, Kim SV, Hoefler CA, et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science* 2016;351:933-939.
80. Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Takahashi T, Teraishi T, Yoshida S, Ota M, et al. Possible association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2016;202:254-257.
81. Bu XL, Yao XQ, Jiao SS, Zeng F, Liu YH, Xiang Y, Liang CR, et al. A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2015;22:1519-1525.
82. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, Haapaniemi E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015;30:350-358.

Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы

В.Т. Ивашкин^{1,2}, К.В. Ивашкин¹

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²НИО инновационной терапии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Intestinal microbiome as effective regulator of enteral and central nervous system activity

V.T. Ivashkin^{1,2}, K.V. Ivashkin¹

¹ Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Scientific and research department of innovative therapy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Изучить и объединить в одном обзоре современные данные о влиянии про- и пребиотиков на микробиом, моторику кишечника и энтеральную нервную систему.

Основные положения. Существуют объективные данные о способности кишечных бактерий регулировать электрофизиологические пороги нейронов энтеральной нервной системы и продуцировать спектр нейротрансмиттеров. На основании этих данных можно предположить наличие прямых, индуцируемых микробиотой, ответов энтеральной нервной системы, а также ее развития и поддержания гомеостаза кишечной популяции глиальных клеток. Доказательств прямого участия этих нейротрансмиттеров в регуляции синаптической активности проксимальных нейронов энтеральной нервной системы не получено. Однако факт продукции нейротрансмиттеров в непосредственной близости

Aim of review. To study and generalize in the single review the data on prebiotics and probiotics effect on microbiome, intestinal motility and enteric nervous system.

Key points. Objective data indicate the ability of enteric bacteria to regulate electrophysiologic thresholds of enteric neurons and to produce a spectrum of neurotransmitters. These data presumes the presence of direct microbiota-induced responses of enteric nervous system as well as its development and intestinal glial cells hemostasis maintenance. No evidence of direct involvement of these neurotransmitters in regulation of proximal enteral neurons synaptic activity is obtained. However the fact of neurotransmitter production in close proximity to intestinal wall creates a basis for the further studies.

Conclusion. Studying of probiotics and probiotics effect on enteric nervous system is of enormous inter-

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), директор НИО инновационной терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: kont07@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Ivashkin Vladimir T. — academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, professor, head of the Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University, director of Scientific and research department of innovative therapy. Contact information: kont07@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya Str., 1, bld. 1

Поступила: 24.06.2017 / Received: 24.06.2017

от кишечной стенки создает основу для проведения исследований.

Заключение. Изучение влияния про- и пребиотиков на энтеральную нервную систему представляет огромный интерес. Накопленные данные меняют представления о микробиоме человека и его возможностях, однако необходимо дальнейшее проведение клинических исследований.

Ключевые слова: микробиом, центральная нервная система, энтеральная нервная система, нейротрансмиттеры, синаптическая активность, пробиотики, пребиотики.

est. Accumulated data change the current concept on human microbiome and its potential, however further clinical trials required.

Key words: microbiome, central nervous system, enteral nervous system, neurotransmitters, synaptic activity, probiotics, prebiotics.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):11-19
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-11-19

For citation: Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Intestinal microbiome as effective regulator of enteral and central nervous system activity. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):11-19
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-11-19

Механизмы, посредством которых пре- и пробиотики осуществляют свои эффекты, не до конца понятны, поэтому необходимо их дальнейшее изучение. Большинство исследований проведено на грызунах (крысы, мыши), и полученные результаты непосредственно транслируются применительно к организму человека. Ключ к пониманию этих механизмов предположительно лежит в сфере тех связей, посредством которых осуществляется взаимодействие микробиома и головного мозга (рис. 1).

Микробиота и энтеральная нервная система

Эксперименты со стерильными мышами показали, что у этих животных снижена плотность нервной сети, уменьшено число нейронов, приходящихся на один ганглий, и увеличено число миэнтеральных нитергических нейронов [1]. Установлено также, что кишечные бактерии регулируют электрофизиологические пороги нейронов энтеральной нервной системы. В частности, амплитуда и продолжительность потенциалов действия миэнтеральных нейронов в ответ на электрическую стимуляцию заметно уменьшались, если нейроны помещали в среду, содержащую *Bifidobacterium longum* NCC3001 и ферментируемые ею субстраты [2]. Аналогичным образом главные сенсорные нейроны толстой кишки (АН-нейроны) проявляют повышенную возбудимость в среде, содержащей *Lactobacillus rhamnosus*, на фоне ингибирования Ca⁺⁺-зависимых K⁺-каналов [3]. В другой работе показано, что нейроны из ганглия заднего корешка спинного мозга в толстой кишке не отвечают сверхвозбудимостью на чрезмерную стимуляцию, если они находятся в среде, содержащей

L. rhamnosus [4]. Недавно получены данные, свидетельствующие о том, что микробиота влияет на транспорт ионов, контролируемый циклическим аденозинмонофосфатом [5]. Миэнтеральные нейроны находятся в непосредственной близости от полости кишечника, что может существенно облегчать их контакт с микробиомом [6]. Результаты приведенных работ дают основания предположить наличие прямых, индуцируемых микробиотой, ответов энтеральной нервной системы. Влияние микробиома на энтеральную нервную систему состоит не только в регуляции нейрональной активности, но и в развитии и поддержании гомеостаза кишечной популяции глиальных клеток [7].

Кишечные бактерии продуцируют также спектр нейротрансмиттеров посредством ферментативного расщепления неперевариваемых в кишечнике растительных волокон. В этот спектр входят: допамин и норадреналин, продуцируемые родом *Bacillus*; гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), продуцируемая родом *Bifidobacteria*; серотонин, секретируемые родами *Enterococcus* и *Streptococcus*; норадреналин и серотонин, продуцируемый родом *Escherichia*; ГАМК и ацетилхолин, производимые семейством *Lactobacillus* [8]. Доказательств прямого участия этих нейротрансмиттеров в регуляции синаптической активности проксимальных нейронов энтеральной нервной системы не получено, однако сам факт продукции нейротрансмиттеров в непосредственной близости от кишечной стенки создает основу для проведения исследований (см. рис. 1).

Пробиотики индуцируют «полезные» бактерии, такие как *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*, в кишке. Пребиотики (фруктогалактоолигосахариды) поддерживают рост таких бактерий.

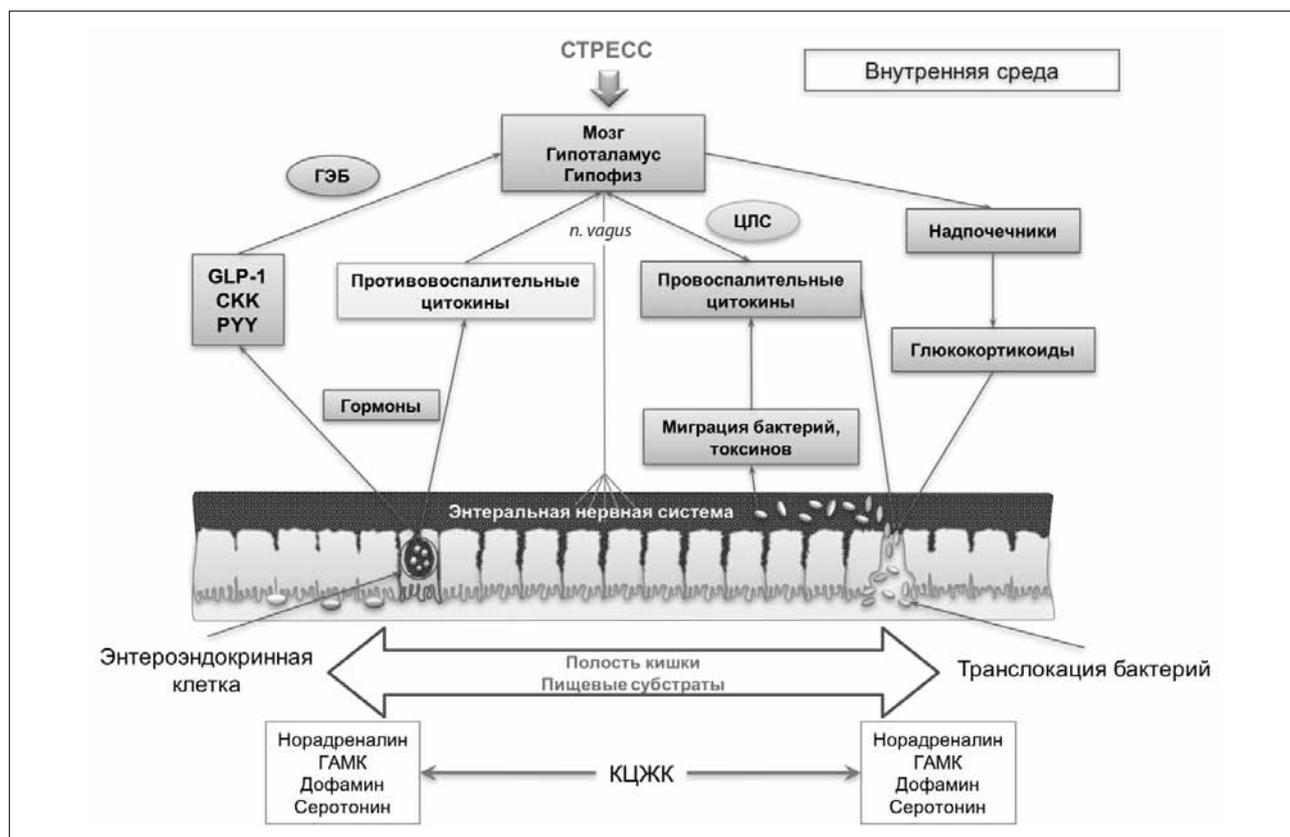


Рис. 1. Модель взаимодействия пробиотиков с центральной нервной системой

Fig. 1. Model of probiotics to central nervous system interaction

Про- и пребиотики повышают продукцию *короткоцепочечных жирных кислот* (КЦЖК), которые взаимодействуют с кишечными энтероэндокринными клетками и катализируют высвобождение кишечных гормонов, таких как *холецистокинин* (СКК), *пептид тирозин-тирозин* (РУУ) и *глюкагонподобный пептид-1* (GLP-1). Пробиотики повышают продукцию нейротрансмиттеров в кишке, в том числе дофамина, серотонина, норадреналина и ГАМК, которые могут модулировать нейротрансмиссию в проксимальных синапсах энтеральной нервной системы. Блуждающий нерв (*n. vagus*) посредством синаптической связи с энтеральными нейронами осуществляет сенсорно-эффекторную связь между кишечником и мозгом.

При стрессе барьерная функция кишечника нарушается на фоне повышения концентрации глюкокортикостероидов. В результате происходит миграция бактерий и развивается воспаление с последующим увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, продуцируемых иннатными и адаптивными клетками иммунной системы. Провоспалительные цитокины также нарушают целостность кишечного барьера. Пробиотики восстанавливают функцию кишечного барьера, снижают концентрацию циркулирующих глюкокортикостероидов и провоспалительных

цитокинов и одновременно повышают концентрацию противовоспалительных цитокинов. Последние участвуют в восстановлении целостности *гематоэнцефалического барьера* (ГЭБ), кишечного барьера и уменьшают выраженность системного воспаления. *Центральные лимфатические сосуды* (ЦЛС) могут обеспечивать непосредственный контакт цитокинов с головным мозгом.

Микробиота и вагусная сигнализация

Блуждающий нерв входит в число важнейших координирующих систем организма, включая парасимпатическую регуляцию деятельности сердца, бронхов, секреторной и моторной функций желудочно-кишечного тракта. Сенсорные окончания блуждающего нерва имеют высокую плотность во всех органах и тканях и способны обеспечить головной мозг объемной информацией об их функциональной активности. Сенсорные рецепторы этого нерва реагируют на состояние питания, физической активности и стресс [9, 10].

В ряде экспериментальных работ было показано, что после ваготомии психобиотические эффекты вводимых пробиотиков прекращаются [2]. Вместе с тем было продемонстрировано, что после

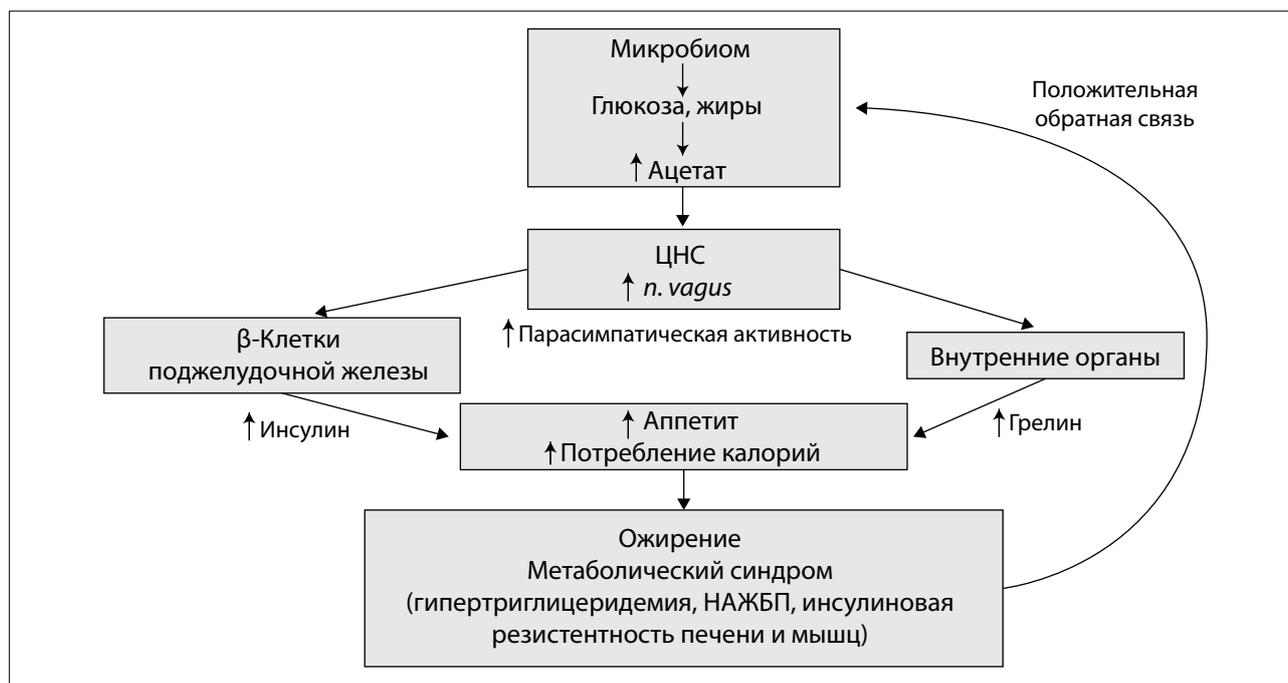


Рис. 2. Механизм действия ацетата на центральную нервную систему (ЦНС)

Fig. 2. The mechanism is acetate action on the central nervous system (CNS)

введения антимикробных препаратов увеличилось относительное содержание *Lactobacilli* у мышей с исходно высокой тревожностью (линия BALB/c) и это приводило к повышению «исследовательского интереса» у животных и экспрессии *мозгового нейротрофического фактора* (МНТФ). Последующая ваготомия не устраняла эти положительные нейрогенные и поведенческие эффекты [11]. Из приведенных работ следует, что вагусная сигнализация может представлять только определенную медиаторную часть бактериальных эффектов (рис. 2).

Ацетат опосредует активацию оси микробиом – головной мозг – β -клетки поджелудочной железы, в результате чего повышается риск развития метаболического синдрома. Повышенная продукция ацетата измененной микробиотой кишечника у грызунов сопровождается активацией парасимпатической нервной системы, вследствие чего повышается стимулированная глюкозой секреция инсулина, увеличивается продукция грелина, развиваются гиперфагия, инсулиновая резистентность, *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП) и др.

Бактериальные метаболиты, кишечные гормоны и короткоцепочечные жирные кислоты

Кишечник человека не способен расщеплять растительные полисахариды, поскольку его геном не кодирует энзимы, необходимые для их пере-

варивания. Эту функцию выполняет кишечный микробиом [12]. В результате метаболизации этих волокон повышается концентрация КЦЖК, в том числе ацетата, бутирата, лактата и пропионата [13]. Однако последние данные свидетельствуют о том, что субстратом для продукции КЦЖК, в частности ацетата, могут служить глюкоза и жирные кислоты в случае употребления продуктов, содержащих рафинированные углеводы или животные жиры соответственно [14].

КЦЖК поступают из толстой кишки в кровоток, с которым большая их часть направляется в печень и мышцы [15]. Небольшая часть КЦЖК проходит через ГЭБ и поступает в ЦНС, где модулирует, в неизвестной пока пропорции, нейротрансмиссию и дает психотропные эффекты. В частности, бутират натрия (200 мг/кг), введенный крысам, вызывает антидепрессивный эффект и повышает уровни серотонина и МНТФ в ткани мозга. Эффекты бутирата, наиболее вероятно, обусловлены его действием в качестве агониста *рецепторов свободных жирных кислот* (FFAR) с учетом высокой плотности этих рецепторов в головном мозге [16]. Вместе с тем следует учитывать, что КЦЖК обладают плейотропностью, т.е. независимостью эффектов, вызываемых одним геном, и способны стимулировать гипоталамо-надпочечниковую ось или оказывать непосредственное воздействие на иммунную систему слизистой оболочки кишечника, что в целом может оказывать косвенное влияние на центральную нейротрансмиссию [17, 18].

Экспериментальные исследования показали, что такая КЦЖК, как ацетат, играет существен-

ную роль в патогенезе ожирения. Ацетат, генерируемый кишечными бактериями при потреблении продуктов с высоким содержанием животных жиров, стимулирует активность парасимпатической афферентной системы и вызывает повышение концентраций грелина, глюкозы и, следовательно, инсулина и последующее активное потребление пищи, создавая тем самым положительную обратную связь и повышая вероятность развития ожирения [19] (см. рис. 2).

КЦЖК влияют также на секрецию пептидных гормонов, ответственных за возникновение чувства насыщения, таких как ССК, PYY и GLP-1, энтероэндокринными клетками кишки, которые экспрессируют FFAR. Так, пропионат опосредует выход GLP-1 и PYY в результате активации FFAR2 [20]. Добавление в рацион пребиотиков ведет к увеличению образования в кишечнике КЦЖК, которые модулируют энтероэндокринные клетки и соответственно секрецию PYY и GLP-1 [13]. Из представленных данных вытекает, что гормоны, ответственные за возникновение чувства насыщения, могут играть более значимую роль в развитии центральных эффектов пребиотиков в сравнении с таковыми пробиотиков. Циркулирующие PYY и GLP-1 способны проходить через ГЭБ, и их введение животным в эксперименте оказывает выраженное влияние на продукцию нейротрансмиттеров и поведенческие реакции [21].

Микробиотом участвует также в продукции метаболитов, которые поступают в системный кровоток и вызывают различные внекишечные эффекты. Показано, в частности, что в крови стерильных мышей по сравнению с обычными колонизированными животными обнаруживаются значительно более высокие концентрации триптофана (на 40%), вместе с тем в плазме колонизированных мышей уровень серотонина в 2,8 раза превышает таковой у стерильных мышей. Эти данные свидетельствуют об участии кишечных бактерий в превращении триптофана в серотонин в энтерохромаффинных клетках кишечного эпителия, т.е. в одном из основных источников серотонина в организме. В одной из недавно выполненных работ показано стимулирующее влияние эндогенных спорообразующих кишечных бактерий на продукцию серотонина энтерохромаффинными клетками кишечного эпителия [22]. Существенные различия обнаруживаются также в содержании в крови у стерильных и колонизированных мышей других метаболитов триптофана, в частности антиоксиданта индол-3-пропионовой кислоты и индоксилсульфата; оба соединения отсутствуют у стерильных мышей и появляются в крови лишь после заселения кишечника бактериями. Авторы интерпретируют полученные данные как убедительные доказательства абсолютной связи продукции указанных соединений с механизмами жизнедеятельности кишечных бактерий.

Микробиом и антимикробные иммунные механизмы защиты

«Визитной карточкой» каждого микроба служат *микробассоциированные молекулярные паттерны* (MAMPs). В качестве таковых могут выступать микробные нуклеиновые кислоты, молекулярные компоненты клеточной стенки, например *липополисахариды* (LPS) или бактериальные флагеллы. Микробы могут взаимодействовать с энтеральной нервной системой и иннатной иммунной системой посредством своих лигандов (MAMPs), которые акцентируются паттернраспознающими рецепторами эпителиальных клеток кишечника. Семейство паттернраспознающих рецепторов включает *Toll-подобные рецепторы* (TLRs), лектины типа С и инфламмосомы. Эти рецепторы способны распознавать сущность и потенциальные эффекты разных микробов с помощью их «визитных карточек», т.е. посредством узнавания их молекулярных паттернов, и далее передавать информацию о микробном окружении макроорганизму, который реагирует организацией специфических иммунологических ответов.

MAMPs полезных бактерий путем активации паттернраспознающих рецепторов могут вызывать секрецию противовоспалительных цитокинов, например таких, как *интерлейкин-10* (IL-10) [23]. Одна из гипотез, с помощью которой делается попытка увязать полезность взаимодействия MAMPs с паттернраспознающими рецепторами и последующего подавления воспалительной реакции, рассматривает возможность образования полезными бактериями физического барьера, который блокирует контакт патогенных MAMPs (например, LPS грамотрицательных бактерий) с паттернраспознающими рецепторами макроорганизма, такими как TLR2 и TLR4, а вместо этого в лигандрецепторном взаимодействии участвуют MAMPs полезных бактерий, благодаря чему предотвращается возникновение провоспалительных реакций [24].

Пребиотики также могут давать противовоспалительные эффекты, которые связывают со способностью олигосахаридов непосредственно взаимодействовать с кишечным эпителием независимо от кишечных бактерий и значительно уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов [25]. Пребиотики могут заблокировать связь патогенных MAMPs с рецепторами и действовать как физический барьер, снижая вероятность связи MAMPs с рецепторами, или самостоятельно связываться с рецепторами. Следовательно, пребиотики могут давать положительные эффекты самостоятельно, помимо стимуляции увеличения количества кишечных комменсалов.

Один из механизмов психобиотических эффектов пробиотиков – снижение активности системного воспаления на фоне угнетения секреции

провоспалительных цитокинов, циркулирующих в крови. Известно, что провоспалительные цитокины увеличивают проницаемость ГЭБ и повышают тем самым вероятность проникновения в головной мозг потенциально патогенных молекул. Цитокины изменяют концентрации ряда нейротрансмиттеров, регулирующих коммуникацию в мозге, включая серотонин, допамин и глутамат. Цитокины могут поступать в головной мозг с помощью систем активного захвата и стимулировать секрецию провоспалительных молекул, таких как простогландины, тем самым вызывая и поддерживая воспаление [26, 27].

Противовоспалительные эффекты психобиотиков также могут реализовываться посредством усиления секреции противовоспалительных цитокинов, например IL-10. У людей *B. infantis* 35624 и *L. rhamnosus* GG повышают концентрацию IL-10 [28]. Психобиотики, угнетая продукцию провоспалительных цитокинов непосредственно или путем увеличения содержания противовоспалительных цитокинов, могут снижать вероятность доступа патогенных молекул в ЦНС и восстанавливать проницаемость ГЭБ.

Известно, что провоспалительные цитокины нарушают целостность кишечного барьера. В этой ситуации пробиотики, в частности *L. rhamnosus* GG, уменьшают степень дисфункции кишечного барьера посредством ингибирования сигнального потенциала провоспалительных цитокинов, например фактора некроза опухоли альфа [29].

Микробиом в целом играет важную роль в выполнении широкого спектра иммунологических функций. Например, наличие в кишечнике таких бактерий, как *B. infantis* 35624 и *L. salvarius* UCC118, способствует усилению иммуногенных ответов организма на воздействие патогенных факторов, таких как *Salmonella typhimurium* [30]. Микробиом участвует также в потенцировании возможностей иммунной системы. Так, экспрессия в толстой кишке чувствительного к действию IL-10 эффектора провоспалительных генов имеет бактериязависимый характер [31]. Микробиом контролирует развитие адекватной иммуносупрессии по отношению к пищевым антигенам посредством индукции иммуносупрессивных Т-клеток [32]. У нормальных мышей эти клетки блокируют развернутую иммуногенную реакцию на стандартные пищевые продукты, тогда как у стерильных мышей такая иммуносупрессивная активность отсутствует и еда вызывает у них чрезмерные иммунные ответы.

Глюкокортикостероиды и кишечный барьер

Стресс оказывает выраженное влияние на состав и функциональную активность микробиома [33]. Глюкокортикостероиды (кортизол, корти-

костерон) нарушают функцию кишечного барьера, разрушая межэпителиальные плотные контакты и создавая условия для миграции бактерий в подслизистый слой [34] с последующей активацией воспалительных иммунных ответов.

Миграция бактерий из кишечного пространства инициирует воспаление посредством повышения концентрации провоспалительных микробных клеточных элементов, таких как липополисахариды, которые инициируют патофизиологические процессы, способствующие развитию у людей депрессивных состояний [35, 36]. Прием пробиотиков с включением бактерий из родов *Bifidobacterium* или *Lactobacillus* способствует восстановлению целостности кишечного барьера и уменьшению стрессиндуцированной патологической кишечной транслокации [37].

Благоприятное влияние пробиотиков как эффективных факторов восстановления функций кишечного барьера и развития положительных психобиотических ответов (уменьшение тревожности, выраженности депрессии) понятно в случаях их применения при воспалительных реакциях, стрессе или нарушениях кишечного барьера. Вместе с тем подобные эффекты пробиотиков отмечены и у здоровых лиц, у которых указанные отклонения функций отсутствуют, и этот факт пока не удалось объяснить [38]. Следует также учитывать, что микробиом чувствителен к характеру питания [39] и физическим нагрузкам [40] и оба фактора влияют как на настроение и когнитивную функцию, так и на вагусную парасимпатическую активность, т.е. имеют такие же сигнальные механизмы, как и другие психобиотики. Возможно, психологические эффекты диеты и физических упражнений частично опосредуются микробиомом, и в этом случае можно аргументировать наличие у обоих факторов природной психобиотической активности.

Дальнейшие перспективы

Изучение микробиома, по крайней мере в клиническом аспекте, находится на начальной стадии. Потребуется проделать большую работу, чтобы получить ответы на многие ключевые вопросы, например установить, изменяют ли психобиотики (пре- и пробиотики) структуру микробиома и существуют ли различия в их действии в этом отношении. Имеющиеся данные дают основания полагать, что пребиотики не изменяют пропорцию бактериальных сообществ, входящих в микробиом [41], однако это положение базируется на результатах непродолжительных исследований. Длительные исследования пока не проводили. Для получения ответа на этот вопрос необходимо долговременное применение про- и пребиотиков (например, несколько месяцев) с регулярным проведением анализа образцов кала для определения структуры кишечной микробиоты.

Важным представляется также вопрос о том, зависит ли оказываемое психобиотиками действие от возраста субъекта, с учетом предположения о нарушении гомеостатической целостности микробиома по мере старения индивидуумов. Согласно имеющимся данным, у молодых и пожилых лиц разный состав микробиома. Выявлены различия в микрофлоре у естественно стареющих лиц и лиц с полиморбидным фенотипом [42]. Введение стареющим субъектам пробиотиков сопровождается увеличением в микробиоте концентрации *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* и *Lactobacillus* и уменьшение концентрации *Clostridium difficile*, при этом наблюдается элиминация возрастного когнитивного дефицита, по крайней мере частичная [43].

Необходимо изучить вопрос о влиянии дозы про- и пребиотика на функциональный ответ. Для этого требуется проведение исследований с назначением психобиотиков в различных концентрациях и оценкой функциональных эффектов. Полагают, что для некоторых психобиотиков возможно построение дозозависимых кривых.

Через какое время после начала приема психобиотиков возникают желаемые эффекты? Имеющиеся данные указывают на разное время, требующееся для появления различных эффектов. Так, концентрация глутамата возрастает через 2 нед после начала приема *L. rhamnosus* JB-1, тогда как ГАМК — через 4 нед [44]. В будущих исследованиях желательнее изучить влияние дозы пробиотиков на время наступления эффектов. Для этого необходимо систематическое измерение изучаемых параметров для определения временных интервалов, требуемых для появления или изменения поведенческих либо биологических эффектов.

Недостаточно изучен вопрос о продолжительности эффектов. Показано, что и пробиотики [44], и пребиотики [45, 46] индуцируют эффекты, которые сохраняются после окончания приема препаратов, и тем самым влияют на продолжительность исходов лечения. В клинической практике требуется регулярно проводить оценку физиологических, психоневрологических и системных ответов как в периоды длительных приемов про- и пребиотиков, так и после окончания курса лечения.

Применительно к психобиотикам важно понимание динамики и соотношения процессов, происходящих в структурах мозга: если возникают изменения в одной области мозга, уравновешиваются ли они адаптивными изменениями в других областях? Такое соотношение эффектов подтверждается данными об одновременном повышении экспрессии и ГАМК, и глутамата [44], т.е. нейротрансмиттеров, которые контролируют нейрональное торможение и возбуждение соответственно. Показано также, что пробиотики вызывали увеличение содержания ГАМК в одних отделах мозга

и уменьшение — в других. Следовательно, изменения в соотношении возбуждение — торможение в одном из отделов мозга могут быть сбалансированы контризмениями в других отделах. Для более ясного понимания этой сложной проблемы необходимы исследования с сопоставлением изменений содержания нейротрансмиттеров в разных отделах мозга и динамики функций. Такой подход позволит прогнозировать итоговый эффект нейромедиаторных изменений, который может иметь как потенцирующий, так и повреждающий характер.

Очень важным представляется вопрос: действительно ли психобиотики (про- и пребиотики) могут повышать когнитивные функции? Доказательств возможности их повышения у человека пока нет. Многочисленные данные, полученные в экспериментах на животных моделях, содержат доказательства улучшения обучаемости и памяти после потребления психобиотиков [46–48]. Для трансляции этих результатов необходимы исследования с измерением объема памяти и оценкой способности к обучению одновременно с измерениями биологических и физиологических параметров до, в процессе и после окончания курса лечения психобиотиками. Могут ли пробиотики оказывать повреждающие влияния на когнитивные функции? В одном из исследований психобиотики ухудшали память и запоминание [49], но эти данные не были подтверждены в другом исследовании [50].

Как проявляются и как оценить совместные эффекты про- и пребиотиков и что представляют собой их независимые и интерактивные влияния? Фактология, которая помогла бы ответить на эти вопросы, фактически отсутствует. Для получения ответов необходимо проведение исследований со сравнительной оценкой следующих групп: про- и пребиотики — плацебо, пробиотики — пребиотики, плацебо — плацебо. Такой подход позволил бы выяснить, что очень важно, как (раздельно, суммарно, потенциально и т.д.) про- и пребиотики изменяют состав микробиома.

Фундаментальное значение имеет ответ на вопрос: какую роль играет специфика микробных штаммов, или почему наблюдаемые эффекты вызываются одними штаммами пробиотиков, но не вызываются другими? Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что некоторые штаммы пробиотиков вызывают эффекты, которые другие штаммы индуцируют лишь частично или не индуцируют вовсе [51]. Более того, штаммы из одного семейства могут по-разному влиять на уровень тревожности. Так, *B. longum* (B.) 1714 уменьшал выраженность депрессивного поведения, тогда как *B. breve* 1205 снижал степень тревожности [52]. В другом наблюдении *B. longum* (B.) 1714 вызывал когнитивное улучшение, которое не было очевидным при назначении *B. breve* 1205 [53].

В исследованиях, в которых использовали смеси пробиотиков [54], не удалось точно установить характер ответа — аддитивный либо синергический или лишь один из пробиотиков реально вызывает наблюдаемые эффекты. В будущих исследованиях необходимо проводить очень тщательное сравнение эффектов различных штаммов бактерий. Развитие теоретической базы, которая дала бы возможность выяснить, как и почему разные виды и штаммы бактерий вызывают неодинаковые эффекты, позволило бы прогнозировать характер влияний разных штаммов в различных условиях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. Collins J., Borojevic R., Verdu E.F., Huizinga J.D., Ratcliffe E.M. Intestinal microbiota influence the early postnatal development of the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(1):98-107.
2. Bercik P., Park A.J., Sinclair D., Khoshdel A., Lu J., Huang X., Deng Y., Blennerhassett P.A., Fahnestock M., Moine D., Berger B., Huizinga J.D. et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23(12):1132-9.
3. Kunze W.A., Mao Y.K., Wang B., Huizinga J.D., Ma X., Forsythe P., Bienenstock J. *Lactobacillus reuteri* enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening. *J Cell Mol Med* 2009; 13(8B):2261-70.
4. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13(10): 701-12.
5. Lomasney K.W., Houston A., Shanahan F., Dinan T.G., Cryan J.F., Hyland N.P. Selective influence of host microbiota on cAMP-mediated ion transport in mouse colon. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(6):887-90.
6. Foster J.A., McVey Neufeld K.A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013; 36(5):305-12.
7. Kabouridis P.S., Lasrado R., McCallum S., Chng S.H., Snipper H.J., Clevers H., Pettersson S., Pachnis V. Microbiota controls the homeostasis of glial cells in the gut lamina propria. *Neuron* 2015; 85(2):289-95.
8. Dinan T.G., Stilling R.M., Stanton C., Cryan J.F.. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res* 2015; 63:1-9.
9. Thayer J.F., Sternberg E.M. Neural concomitants of immunity: focus on the vagus nerve. *Neuroimage* 2009; 47(3):908-10.
10. de Haan J.J., Hadfoune M., Lubbers T., Hodin C., Lenaerts K., Ito A. et al. Lipid-rich enteral nutrition regulates mucosal mast cell activation via the vagal anti-inflammatory reflex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305(5):G383-G391.
11. Bercik P., Denou E., Collins J., Jackson W., Lu J., Jury J. et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011; 141(2):599-609.
12. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464(7285):59-65.
13. Horn T., Klein J. Neuroprotective effects of lactate in brain ischemia: dependence on anesthetic drugs. *Neurochem Int* 2013; 62(3):251-7.
14. Perry R.J., Peng L., Barry N.A., Cline G.W., Zhang D., Cardone R.L. et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature* 2016; 534(7606): 213-7.
15. Overduin J., Schoterman M.H., Calame W., Schoneville A.J., Ten Bruggencate S.J. Dietary galacto-oligosaccharides and calcium: effects on energy intake, fat-pad weight and satiety-related, gastrointestinal hormones in rats. *Br J Nutr* 2013; 109(7):1338-48.
16. Erny D., Hrabec de Angelis A.L., Jaitin D., Wieghofer P., Staszewski O., David E. et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015; 18(7):965-77.
17. Gagliano H., Delgado-Morales R., Sanz-Garcia A., Armario A. High doses of the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate trigger a stress-like response. *Neuropharmacology* 2014; 79:75-82.
18. Alenghat T., Artis D. Epigenomic regulation of host-microbiota interactions. *Trends Immunol* 2014; 35(11):518-25.
19. Perry R.J., Peng L., Barry N.A., Cline G.W., Zhang D., Cardone R.L. et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β cell axis promoting metabolic syndrome. *Nature* 2016; 534(7606):213-7.
20. Psichas A., Sleeth M.L., Murphy K.G., Brooks L., Bewick G.A., Hanyaloglu A.C. et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes* 2015; 39(3):424-9.
21. Stadlbauer U., Woods S.C., Langhans W., Meyer U. PYY3-36: Beyond food intake. *Front Neuroendocrinol* 2015; 38:1-11.
22. Yano J.M., Yu K., Donaldson G.P., Shastri G.G., Ann P., Ma L. et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161(2):264-76.
23. Chu H., Mazmanian S.K. Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis. *Nat Immunol* 2013; 14: 668-75.
24. Zhou W., Lv H., Li M.X., Su H., Huang L.G., Li J., Yuan W.M. Protective effects of bifidobacteria on intestines in newborn rats with necrotizing enterocolitis and its regulation on TLR2 and TLR4. *Genet Mol Res* 2015; 14(3):11505-14.

25. Eiwegger T., Stahl B., Haidl P., Schmitt J., Boehm G., Dehlink E. et al. Prebiotic oligosaccharides: in vitro evidence for gastrointestinal epithelial transfer and immunomodulatory properties. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(8):1179-88.
26. Miller A.H., Haroon E., Raison C.L., Felger J.C. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety* 2013; 30(4):297-306.
27. Felger J.C., Lotrich F.E. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience* 2013; 246: 199-229.
28. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., Hurley G., Luo F., Chen K. et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128(3):541-51.
29. Donato K.A., Gareau M.G., Wang Y.J., Sherman P.M. *Lactobacillus rhamnosus* GG attenuates interferon- γ and tumour necrosis factor- α -induced barrier dysfunction and pro-inflammatory signalling. *Microbiology* 2010; 156(Pt 11):3288-97.
30. O'Hara A.M., O'Regan P., Fanning A., O'Mahony C., Macsharry J., Lyons A. et al. Functional modulation of human intestinal epithelial cell responses by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus salivarius*. *Immunology* 2006; 118(2):202-15.
31. Redhu N., Shouval D., Bakthavatchalu V., Wang C., Conaway E., Goettel J. et al. O-005 YI microbiota drives inflammation by altering intestinal lamina propria macrophage phenotype in a novel IL10R-deficient model of very early onset IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22(suppl 1):S2-S3.
32. Kim K.S., Hong S.W., Han D., Yi J., Jung J., Yang B.G. et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science* 2016; 351(6275):858-63.
33. Bharwani A., Mian M.F., Foster J.A., Surette M.G., Bienenstock J., Forsythe P. Structural & functional consequences of chronic psychosocial stress on the microbiome & host. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 63:217-27.
34. Söderholm J.D., Perdue M.H. Stress and intestinal barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280(1):G7-G13.
35. Mass M., Kubera M., Leunis J.C. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29(1):117-24.
36. Maes M., Kubera M., Leunis J.C., Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord* 2012; 141(1):55-62.
37. Ait-Belgnaoui A., Durand H., Cartier C., Chaumaz G., Eutamene H., Ferrier L. et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(11):1885-95.
38. Schmidt K., Cowen P.J., Harmer C.J., Tzortzis G., Errington S., Burnet P.W. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2015; 232(10):1793-1801.
39. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505(7484):559-63.
40. Kang S.S., Jeraldo P.R., Kurti A., Miller M.E., Cook M.D., Whitlock K. et al. Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition. *Mol Neurodegener* 2014; 9:36.
41. Kristensen N.B., Bryrup T., Allin K.H., Nielsen T., Hansen T.H., Pedersen O. Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Genome Med* 2016; 8(1):52.
42. Claesson M.J., Jeffery I.B., Conde S., Power S.E., O'Connor E.M., Cusack S. et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012; 488(7410):178-84.
43. Distrutti E., O'Reilly J.A., McDonald C., Cipriani S., Renga B., Lynch M.A. et al. Modulation of intestinal microbiota by the probiotic VSL# 3 resets brain gene expression and ameliorates the age-related deficit in LTP. *PLoS One* 2014; 9(9):e106503.
44. Janik R., Thomason L.A., Stanisz A.M., Forsythe P., Bienenstock J., Stanisz G.J. Magnetic resonance spectroscopy reveals oral *Lactobacillus* promotion of increases in brain GABA, N-acetyl aspartate and glutamate. *Neuroimage* 2016; 125:988-95.
45. Williams S., Chen L., Savignac H.M., Tzortzis G., Anthony D.C., Burnet P.W. Neonatal probiotic (BGOS) supplementation increases the levels of synaptophysin, GluN2A-subunits and BDNF proteins in the adult rat hippocampus. *Synapse* 2016; 70(3):121-4.
46. Oliveros E., Ramirez M., Vazquez E., Barranco A., Gruart A., Delgado-Garcia J.M. et al. Oral supplementation of 2'-fucosyllactose during lactation improves memory and learning in rats. *J Nutr Biochem* 2016; 31:20-7.
47. Matthews D.M., Jenks S.M. Ingestion of *Mycobacterium vaccae* decreases anxiety-related behavior and improves learning in mice. *Behav Processes* 2013; 96:27-35.
48. Vázquez E., Barranco A., Ramirez M., Gruart A., Delgado-Garcia J.M., Martínez-Lara E. et al. Effects of a human milk oligosaccharide, 2'-fucosyllactose, on hippocampal long-term potentiation and learning capabilities in rodents. *J Nutr Biochem* 2015; 26(5):455-65.
49. Benton D., Williams C., Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(3):355-61.
50. Messaoudi M., Violle N., Bisson J.F., Desor D., Javelot H., Rougeot C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes* 2011; 2(4):256-61.
51. Savignac H.M., Corona G., Mills H., Chen L., Spencer J.P., Tzortzis G. et al. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem Int* 2013; 63(8):756-64.
52. Savignac H.M., Kiely B., Dinan T.G., Cryan J.F. *Bifidobacteria* exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(11):1615-27.
53. Savignac H.M., Tramullas M., Kiely B., Dinan T.G., Cryan J.F. *Bifidobacteria* modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behav Brain Res* 2015; 287:59-72.
54. Steenbergen L., Sellaro R., van Hemert S., Bosch J.A., Colzato L.S. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun* 2015; 48:258-64.
55. Ohland C.L., Kish L., Bell H., Thiesen A., Hotte N., Pankiv E. et al. Effects of *Lactobacillus helveticus* on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38(9):1738-47.

Clostridium difficile-ассоциированная болезнь у пациентов многопрофильного стационара и факторы риска ее развития

Я.Н. Ярушина¹, Г.Б. Колотова^{1,2}, В.А. Руднов^{1,2}, В.А. Багин¹

¹ Муниципальное автономное учреждение «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбург, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

***Clostridium difficile*-associated disease in versatile hospital patient population and risk factors for its development**

Ya.N. Yarushina¹, G.B. Kolotova^{1,2}, V.A. Rudnov^{1,2}, V.A. Bagin¹

¹ Municipal autonomic health care institution «City Hospital No. 40», Yekaterinburg, the Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg, the Russian Federation

Цель исследования. Оценить удельный вес больных с *Clostridium difficile*-ассоциированной болезнью в структуре пациентов многопрофильного стационара и выявить факторы риска ее развития.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 131 истории болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в Муниципальном автономном учреждении «Городская клиническая

Aim of investigation. To estimate proportion of patients with *Clostridium difficile*-associated disease in the spectrum of patients of versatile hospital and reveal its risk factors.

Material and methods. Retrospective analysis of 131 case records of the in-patients of Yekaterinburg City Hospital No. 40 for the year 2014 who developed diarrhea during antibacterial therapy was carried out.

Ярушина Ядвига Николаевна — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения МАУ «Городская клиническая больница № 40». Контактная информация: yarushina.ya@yandex.ru; 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189
Yarushina Yadviga N. — gastroenterologist, of gastroenterology department, City Hospital No. 40. Contact information: yarushina.ya@yandex.ru; 620102, Yekaterinburg, Volgogradskaya Str., 189

Колотова Галина Борисовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии ФУВ ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», заместитель главного врача по медицинской помощи МАУ «Городская клиническая больница № 40». Контактная информация: kolotova@gkb40.ur.ru; 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189

Kolotova Galina B. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases, Ural state medical university; deputy chief physician for medical care issues, City Hospital No. 40. Contact information: kolotova@gkb40.ur.ru; 620102, Yekaterinburg, Volgogradskaya Str., 189

Руднов Владимир Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации МАУ «Городская клиническая больница № 40». Контактная информация: vrudnov@mail.ru; 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189

Rudnov Vladimir A. — MD, PhD, professor, head of the chair of anesthesiology and resuscitation, Ural state medical university, deputy chief physician for anesthesiology and intensive care, City Hospital No. 40. Contact information: vrudnov@mail.ru; 620102, Yekaterinburg, Volgogradskaya Str., 189

Багин Владимир Анатольевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 5 МАУ «Городская клиническая больница № 40». Контактная информация: baginvla@gmail.com; 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189

Bagin Vladimir A. — MD, head of the department of anesthesiology and intensive care No. 5, City Hospital No. 40. Contact information: baginvla@gmail.com; 620102, Yekaterinburg, Volgogradskaya Str., 189

Поступила: 18.06.2017 / Received: 18.06.2017

больница № 40» (МАУ ГКБ № 40) г. Екатеринбурга в 2014 г., у которых на фоне проведения антибактериальной терапии развилась диарея. По результатам исследования копрофильтата на *Clostridium difficile* (CD) пациенты были разделены на две группы: 71 пациент с положительным результатом и 60 — с отрицательным.

Результаты. Удельный вес больных с CD-ассоциированной болезнью в МАУ ГКБ № 40, по данным за 2014 г., составил 0,14% от общего числа госпитализированных. Предикторами риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, у пациентов являются: возраст больше 65 лет (отношение шансов — ОШ=3,43; 95% доверительный интервал — ДИ 1,06–11,08; $p=0,0409$), индекс коморбидности Charlson более 2 баллов (ОШ=2,92, 95% ДИ 1,33–6,44; $p=0,0114$), наличие анемии (ОШ=4,35, ДИ 1,98–9,54; $p=0,0003$), госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) длительностью более 1 сут (ОШ=10,59; 95% ДИ 2,35–47,69; $p=0,0002$) и в отделения хирургического профиля (ОШ=2,46; 95% ДИ 1,16–5,20; $p=0,0276$), проведение оперативного вмешательства (ОШ=3,06; 95% ДИ 1,33–7,04; $p=0,0120$), пребывание пациентов в стационаре более 5 сут (ОШ=3,87; 95% ДИ 1,87–8,01; $p=0,0004$), проведение хронического диализа у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ОШ=8,56; 95% ДИ 1,05–69,69; $p=0,0210$), установка уретрального катетера (ОШ=3,43; 95% ДИ 1,06–11,08; $p=0,0409$), прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) более 7 сут (ОШ=7,76; 95% ДИ 1,69–35,53; $p=0,0032$), проведение антибактериальной терапии более 5 сут (ОШ=4,10; 95% ДИ 1,93–8,68; $p=0,0003$), проведение более чем одного курса антибактериальной терапии (ОШ=5,31; 95% ДИ 1,12–25,03; $p=0,0365$), применение цефтриаксона (ОШ=3,21; 95% ДИ 1,51–6,82; $p=0,0036$).

Выводы. Факторами риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, являются: возраст более 65 лет, наличие нескольких сопутствующих заболеваний (индекс Charlson более 2 баллов), хроническая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа, анемия, госпитализация в ОРИТ и отделения хирургического профиля, хирургическое лечение, применение ИПП более 7 сут, проведение более чем одного курса антибиотикотерапии и длительность антибактериальной терапии более 5 сут, применение цефалоспоринов 3-й генерации.

Ключевые слова: *Clostridium difficile*, удельный вес, факторы риска.

According to fecal filtrate test for *Clostridium difficile* (CD), patients were divided into two groups: 71 patients had positive test, 60 — negative.

Results. Proportion of patients with *C. difficile*-associated disease in Yekaterinburg City Hospital No. 40 for the year 2014 was 0,14% of total in-patient number. Predictors of *C. difficile*-associated diarrhea risk were following: the age over 65 years (OR=3.43; 95%CI 1.06–11.08; $p=0.0409$), Charlson comorbidity index over 2 points (OR=2.92, 95%CI 1.33–6.44; $p=0.0114$), presence of anemia (OR=4.35, 95%CI 1.98–9.54; $p=0.0003$), admission to intensive care unit with staying for more than 1 day (OR=10.59; 95%CI 2.35–47.69; $p=0.0002$) and in surgical departments (OR=2.46; 95%CI 1.16–5.20; $p=0.0276$), surgical intervention (OR=3.06; 95%CI 1.33–7.04; $p=0.0120$), hospital stay for 5 days (OR=3.87; 95%CI 1.87–8.01; $p=0.0004$), chronic dialysis at chronic renal failure (OR=8.56; 95% of CI 1.05–69.69; $p=0.0210$), installation of an urethral catheter (OR=3.43; 95% of CI 1.06–11.08; $p=0.0409$), proton pump inhibitors (PPI) therapy for over 7 days (OR=7.76; 95% CI 1.69–35.53; $p=0.0032$), antibacterial therapy for over 5 days (OR=4.10; 95%CI 1.93–8.68; $p=0.0003$), more than one course of antibacterial treatment (OR=5.31; 95% CI 1.12–25.03; $p=0.0365$), ceftriaxone therapy (OR=3.21; 95%CI 1.51–6.82; $p=0.0036$).

Conclusions. Following risk factors for *C. difficile*-associated diarrhea were determined: age over 65 years, presence of several associated diseases (Charlson score >2), chronic renal failure that require hemodialysis, anemia, admission to intensive care unit and surgical departments, surgical treatment, PPI administration for over 7 days, more than one course of antibiotic treatment and duration of antibacterial therapy for more than 5 days, administration of 3rd generation cephalosporins.

Key words: *Clostridium difficile*, proportion, risk factors.

Для цитирования: Ярушина Я.Н., Колотова Г.Б., Руднов В.А., Багин В.А. *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь у пациентов многопрофильного стационара и факторы риска ее развития. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):20-28
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-20-28

For citation: Yarushina Ya.N., Kolotova G.B., Rudnov V.A., Bagin V.A. *Clostridium difficile*-associated disease in versatile hospital patient population and risk factors for its development. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):20-28
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-20-28

Введение

В течение последних двух десятилетий во многих странах мира отмечается устойчивое повышение заболеваемости инфекцией, обусловленной *Clostridium difficile* (CD-инфекция). Исследования, проведенные в США, Канаде и ряде европейских стран, свидетельствуют о росте распространенности этой инфекции среди населения. Так, в Канаде заболеваемость CD-инфекцией с 1991 по 2003 г. возросла более чем в 4 раза, в США — более чем в 2 раза, аналогичные показатели отмечаются и в странах Европы. Кроме того, прослеживается тенденция к увеличению числа случаев тяжелого течения CD-инфекции и летальных исходов [1–6].

В отдельных клинических исследованиях дана оценка частоты развития CD-инфекции у госпитализированных пациентов. В Германии с 2000 по 2012 г. самой частой причиной диареи у госпитализированных пациентов оказалась инфекция, обусловленная *Cl. difficile*, — 99 779 случаев, число умерших при этом возросло с 401 в 2001 г. до 4152 в 2011 г. [2].

К сожалению, в отечественной литературе имеются единичные публикации, посвященные исследованию частоты встречаемости CD-ассоциированной болезни в многопрофильных стационарах России [7, 8]. Вследствие различий в методологии этих исследований сделать обобщающее заключение не представляется возможным.

Увеличение доли тяжелых вариантов течения и неблагоприятных исходов CD-ассоциированной болезни служит обоснованием необходимости дальнейшего уточнения факторов риска ее развития. Известно, что наиболее значимым среди них является предшествовавшая *антибактериальная терапия* (АБТ). Так, во время проведения АБТ и в течение 1 мес после ее отмены риск развития CD-инфекции увеличивается в 7–10 раз и остается повышенным в 2–3 раза в течение еще 3 мес после завершения АБТ [2, 9]. Наиболее часто развитие CD-ассоциированной болезни связано с применением антибиотиков широкого спектра действия, комбинации нескольких антибиотиков и длительным курсом АБТ [2, 9–12]. К другим факторам риска развития CD-ассоциированной болезни относят: пожилой возраст, длительное пребывание в стационаре, нахождение в *отделении реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ), зондовое питание, применение *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) и иммуносупрессивных препаратов, операции на органах желудочно-кишечного тракта, наличие коморбидных заболеваний, включая хроническую почечную недостаточность, потребность в проведении хронического диализа, лейкоз, воспалительные заболевания кишечника, ВИЧ-инфекцию [2, 9, 12–17].

За рамками проведенных исследований остались недостаточно изученными частота встречаемости CD-ассоциированной болезни среди пациентов многопрофильной клиники в условиях отечественной системы здравоохранения, имеющей определенные отличия в отношении стандартов оказания помощи на стационарном этапе, а также роль различных факторов риска в ее развитии. Все изложенное выше послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — оценить удельный вес больных с CD-ассоциированной болезнью в структуре пациентов многопрофильного стационара и выявить факторы риска ее развития.

Материал и методы исследования

Дизайн: ретроспективное, обсервационное исследование.

Нами проведен ретроспективный анализ 131 истории болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в Муниципальном автономном учреждении «Городская клиническая больница № 40» (МАУ ГКБ № 40) г. Екатеринбурга в 2014 г., у которых на фоне проведения АБТ развилась диарея. МАУ ГКБ № 40 является крупным многопрофильным стационаром, в котором развернуто 1506 коек в составе 47 подразделений, где ежегодно получают лечение более 50 тыс. пациентов. Хирургическая служба представлена 398 койками, служба нейрохирургии и неврологии — 198, терапевтическая служба — 260, инфекционная — 265, акушерско-гинекологическая — 270, служба анестезиологии и реанимации — 75, специализированное отделение хронического диализа и детоксикации — 40 койками.

Критерии включения:

— пребывание пациента на лечении в любом отделении круглосуточного стационара МАУ ГКБ № 40;

— начало и проведение АБТ в период госпитализации;

— развитие диареи на фоне АБТ.

Критерии исключения:

— проведение АБТ на амбулаторном этапе в течение 8 нед, предшествовавших госпитализации в стационар;

— применение ванкомицина и метронидазола на амбулаторном этапе в течение 8 нед, предшествовавших госпитализации в стационар.

При развитии диарейного синдрома всем пациентам проводили исследование копрофильтата на *Cl. difficile* (CD) с помощью *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) с использованием амплификатора «Терцик» (производитель — «ДНК-технология», г. Москва) и реактивов «АмплиСенс® *Clostridium difficile*-EPh» фирмы «АмплиСенс».

В медицинской документации проанализированы: клиническая картина, результаты объектив-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с антибиотикоассоциированной диарей

Характеристика	Пациенты с CD +, абс. число (%) (n = 71)	Пациенты с CD -, абс. число (%) (n = 60)	p
Пол:			
мужчины	21 (29,57)	23 (38,33)	0,3835
женщины	50 (70,42)	37 (61,66)	0,3835
Медиана возраста	42,0 (28;60,75)	37,5 (29;52)	0,2529
Болезни кишечника	13 (18,30)	3 (5,00)	0,0302
Болезни органов дыхания	19 (26,76)	27 (45,0)	0,0460
Болезни ССС	17 (23,94)	14 (23,33)	0,9010
Сепсис	3 (4,22)	4 (6,66)	0,7021
Болезни почек	15 (21,12)	12 (20,0)	0,9538
Болезни крови	37 (52,11)	12 (20,0)	0,0003
ВИЧ-инфекция	6 (8,45)	3 (5,00)	0,5070
Патология ЛОР-органов	3 (4,22)	4 (6,66)	0,7021
Другие заболевания	28 (39,43)	16 (26,66)	0,1750
Индекс Charlson	4 (2,5; 6,0)	3 (2;4)	0,1163

ного обследования и лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови, ПЦР кала на *S. difficile*), преморбидный фон, особенности течения основного заболевания, проводимая терапия.

Все пациенты были разделены на две группы. Первую группу составил 71 пациент с положительным результатом исследования на CD: 21 (29,57%) мужчина и 50 (70,42%) женщин, медиана возраста пациентов 42,0 (28,0;60,75). Во вторую группу были включены 60 пациентов с отрицательным результатом исследования на CD: 23 (38,33%) мужчины и 37 (61,66%) женщин, медиана возраста 37,5 (29,0;52,0).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ MedCalc (ver 8.1.1.0). Для описания количественных показателей в исследуемых группах вычисляли медиану (Me), верхний и нижний квартили (Q1; Q3). Использовали методы непараметрической статистики — определяли критерий Манна—Уитни. Для описания качественных показателей вычисляли частоту встречаемости в виде процента. Для выявления достоверности различий в исследуемых группах использовали критерий хи-квадрат и критерий Фишера. Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

В случае наличия достоверных различий в исследуемых выборках проводили оценку показателя *отношения шансов* (ОШ), а также границ его 95% *доверительного интервала* (ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение

За период с 1 января по 31 декабря 2014 г. в стационаре было проведено лечение 50244 больных. У 131 (0,26%) пациента на фоне АБТ развилась антибиотикоассоциированная диарея, из них у 71 (54,19%) выявлена *Cl. difficile* как ее причина. Удельный вес больных с CD-ассоциированной болезнью в структуре пациентов многопрофильного стационара составил 0,14%.

Клиническая характеристика пациентов с антибиотикоассоциированной диареей представлена в табл. 1. Первую группу составил 71 пациент с положительным результатом исследования на CD (CD+), во вторую были включены 60 пациентов с отрицательным результатом (CD-); сравнимые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

В группу болезней кишечника отнесены дивертикулез кишечника, рак кишечника, аппендицит, в группу болезней органов дыхания — *хроническая обструктивная болезнь легких* (ХОБЛ), *бронхиальная астма* (БА), *острая респираторно-вирусная инфекция* (ОРВИ), пневмония, грипп H1N1, в группу болезней почек — острый пиелонефрит и *хроническая почечная недостаточность* (ХПН), в группу патологии ЛОР-органов — сфеноидит, тонзиллит, в группу болезней крови — анемия. В группу болезней *сердечно-сосудистой системы* (ССС) вошли: *гипертоническая болезнь* (ГБ), *ишемическая болезнь сердца* (ИБС), *острое нарушение мозгового кровообращения* (ОНМК), аневризма аорты и ее сосудов, *хроническая сердечная недо-*

Таблица 2

Факторы риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, связанные с преморбидным фоном пациентов

Факторы	Пациенты с CD+, абс. число (%) (n=71)	Пациенты с CD-, абс. число (%) (n=60)	ОШ (95% ДИ)	Р
Пол:				
мужчины	21 (29,57)	23 (38,33)	0,67 (0,32–1,39)	0,3835
женщины	50 (70,42)	37 (61,66)	0,67 (0,32–1,39)	0,3835
Возраст более 65 лет	14 (19,7)	4 (6,66)	3,43 (1,06–11,08)	0,0409
Индекс Charlson >2	23 (32,39)	10 (16,66)	2,92 (1,33–6,44)	0,0114
Сахарный диабет	5 (7,04)	2 (3,33)	2,19 (0,41–11,75)	0,4523
Болезни ССС	17 (23,94)	14 (23,33)	1,03 (0,46–2,32)	0,9010
Беременность	6 (8,45)	2 (3,33)	2,67 (0,51–13,78)	0,2880
Анемия	37 (52,11)	12 (20,0%)	4,35 (1,98–9,54)	0,0003
ВИЧ-инфекция	6 (8,45)	3 (5,00)	1,75 (0,41–7,33)	0,5070
Дивертикулез кишечника	4 (5,63)	1 (1,66)	3,52 (0,38–32,40)	0,3743
ХОБЛ	3 (4,22)	0		0,2496
БА	0	3 (5,00)		0,0935

статочность (ХСН), в группу других заболеваний — острый аднексит, панкреонекроз, острый панкреатит, гангрена и флегмона конечностей, остеомиелит, парапроктит. Сепсис диагностировали на основании критериев АССР/SCCM 1992 г. [18]. При вычислении индекса коморбидности Charlson суммировали баллы возраста и соматических заболеваний, выявленных у пациентов [19].

При сопоставлении клинических параметров отмечено преобладание пациентов с болезнями кишечника и крови в группе больных с диареей, ассоциированной с CD-инфекцией, в то время как среди пациентов с отрицательным результатом исследования на CD превалировала патология органов дыхания ($p < 0,05$).

У пациентов с отрицательным результатом исследования на CD диарея прекратилась на 2–3-е сутки после отмены АБТ, поэтому дополнительной коррекции медикаментозного лечения не потребовалось. Пациентам с положительным результатом в зависимости от тяжести течения диареи проводили терапию метронидазолом, ванкомицином или их комбинацией.

На следующем этапе исследования был проанализирован преморбидный фон у пациентов обеих групп (табл. 2).

Из характеристик преморбидного фона значимыми факторами риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, явились возраст пациентов более 65 лет (ОШ=3,43; 95% ДИ 1,06–11,08) и индекс коморбидности Charlson более 2 баллов (ОШ=2,92; 95% ДИ 1,33–6,44).

Обращает на себя внимание тот факт, что анемия также служила фактором риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией (ОШ=4,35, 95% ДИ 1,98–9,54). В ряде исследований показано, что гематологические заболевания сопряжены с высоким риском развития CD-ассоциированной болезни, однако это были пациенты с онкологическими заболеваниями крови с разным уровнем гемоглобина, который не представлен в качестве самостоятельного фактора, способствующего возникновению инфекции [14, 15]. Для установления причин развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, на фоне анемии необходимо дальнейшее проведение исследований.

Некоторыми авторами показано, что при уменьшении количества CD4-лимфоцитов до 50 на 1 мм³ и меньше повышается риск развития CD-инфекции [17]. В настоящем исследовании не выявлено статистически значимых различий у пациентов с ВИЧ-инфекцией в сравниваемых группах больных.

Таблица 3

Факторы риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, связанные с особенностями течения основного заболевания и его тяжестью

Факторы	Пациенты с CD+, абс. число (%) (n=71)	Пациенты с CD-, абс. число (%) (n=60)	ОШ (95% ДИ)	P
Проведение операции	27 (38,03)	10 (16,66)	3,06 (1,33–7,04)	0,0120
В том числе:				
абдоминальных	12 (44,44)	6 (60,0)	0,53 (0,12–2,33)	0,4756
неабдоминальных	15 (55,55)	4 (40,0)	1,87 (0,04–8,19)	0,4756
Госпитализация:				
в хирургические отделения	32 (45,07)	15 (25,0)	2,46 (1,16–5,20)	0,0276
в терапевтические отделения	16 (22,53)	16 (26,66)	0,80 (0,36–1,77)	0,7306
в инфекционные отделения	23 (32,39)	29 (48,33)	0,51 (0,25–1,04)	0,0932
в ОРИТ	24 (33,80)	4 (6,66)	7,14 (2,31–22,07)	0,00019
Длительность госпитализации в ОРИТ > 1 сут	19 (26,76)	2 (3,33)	10,59 (2,35–47,69)	0,0002
Длительность госпитализации до развития диареи >5 сут	48 (67,60)	21 (35,0)	3,87 (1,87–8,01)	0,0004
Сепсис	3 (4,22)	4 (6,66)	0,61 (0,13–2,87)	0,7020
ХПН 3А проведение хронического диализа	9 (12,67)	1 (1,66)	8,56 (1,05–69,69)	0,0210
Рак кишечника	5 (7,04)	0		0,0621
Пневмония	8 (11,26%)	9 (15,0)	0,71 (0,25–1,99)	0,7096
Аднексит	4 (5,63)	1 (1,66)	3,52 (0,38–32,40)	0,3743
Аппендицит	3 (4,22)	1 (1,66)	2,60 (0,26–25,70)	0,6246
ОРВИ	6 (8,45)	15 (25,0)	0,27 (0,09–0,76)	0,0196
Инфекционный мононуклеоз	3 (4,22)	1 (1,66)	2,60 (0,26–25,70)	0,6245
Острый пиелонефрит	6 (8,45)	9 (15,0)	0,52 (0,17–1,56)	0,3694
Патология ЛОР-органов	3 (4,22)	4 (6,66)	0,61 (0,13–2,87)	0,7020

Вероятно, это объясняется тем, что в исследование включали пациентов независимо от показателей иммунного статуса по количеству субпопуляции CD4-лимфоцитов.

В настоящем исследовании установлено, что пол и наличие сопутствующей патологии в виде сахарного диабета, болезней ССС (ГБ, ХСН, ИБС, ОНМК), ХОБЛ, БА, дивертикулеза кишечника, не служили факторами, предрасполагающими к возникновению диареи, ассоциированной с CD-инфекцией.

Далее мы попытались уточнить влияние особенностей течения основного заболевания на риск развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией (табл. 3).

Согласно представленным данным, наибольший риск был связан с госпитализацией пациентов в ОРИТ длительностью более 1 сут (ОШ=10,59, 95% ДИ 2,35–47,69) и пребыванием больных в отделениях хирургического профиля. У хирургических больных риск развития CD-ассоциированной болезни оказался значимо

Таблица 4

Факторы риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, связанные с особенностями терапии

Факторы	Пациенты с CD+, абс. число (%) (n=71)	Пациенты с CD-, абс. число (%) (n=60)	ОШ (95% ДИ)	p
Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в течение 24 ч	5 (7,04)	0		0,06210
Уретральный катетер	14 (19,71)	4 (6,66)	3,43 (1,06–11,08)	0,0409
Уретральный катетер, установленный более чем на 1 сут	13 (18,30)	2 (3,33)	6,50 (1,40–30,09)	0,0111
Искусственное энтеральное питание более 24 ч	7 (9,85)	1 (1,66)	6,45 (0,77–54,03)	0,0696
ИПП	27 (38,02)	13 (21,66)	2,21 (1,01–4,83)	0,0664
ИПП, применяемые более 7 сут	15 (21,12)	2 (3,33)	7,76 (1,69–35,53)	0,0032
Глюкокортикостероиды	5 (7,04)	5 (8,33)	0,83 (0,22–3,02)	0,9578

выше, чем у пациентов терапевтического и инфекционного профиля (ОШ=2,46, 95% ДИ 1,16–5,20).

Факт проведения оперативного вмешательства также повышал риск развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией (ОШ=3,06, 95% ДИ 1,33–7,04). Однако статистически значимых различий между оперативными вмешательствами разных видов не установлено. Некоторые авторы указывают, что операции на органах желудочно-кишечного тракта сопряжены с более высоким риском развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, по сравнению с оперативными вмешательствами другой локализации [2, 9].

Значимым негативным фактором явилось пребывание пациентов в стационаре более 5 сут (ОШ=3,87, 95% ДИ 1,87–8,01). Полученные результаты сопоставимы с данными других исследований, свидетельствующими об увеличении риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, по мере увеличения длительности пребывания пациентов в круглосуточном стационаре [2, 3, 10].

Другой фактор риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, – проведение заместительной почечной терапии в виде хронического гемодиализа (ОШ=8,56, 95% ДИ 1,05–69,69) [13]. Также отмечена тенденция к негативному влиянию на частоту развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, рака толстой кишки.

Интересен факт, что у пациентов с ОРВИ чаще развивался диарейный синдром, не связанный с *Cl.difficile*. Вероятно, это обстоятельство можно объяснить более молодым возрастом пациентов, меньшим количеством сопутствующих заболеваний, меньшей длительностью стационарного лечения и АБТ. Развитие диарейного синдрома у пациентов с ОРВИ как осложнения АБТ

является основанием для переосмысления обоснованности назначения антибиотиков с профилактической целью данным пациентам.

В табл. 4 представлены факторы риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, связанные с особенностями терапии.

В их число вошло применение ИПП более 7 сут (ОШ=7,76, 95% ДИ 1,69–35,53). Согласно данным литературы, сам факт применения ИПП уже является фактором риска развития CD-инфекции [2, 9, 10, 20, 21]. Однако не представлены данные исследований о возможной связи длительности приема ИПП с риском развития CD-ассоциированной болезни, поэтому приводим собственные данные.

Установка уретрального катетера способствовала увеличению риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией (ОШ=3,43, 95% ДИ 1,06–11,08). Прямое влияние наличия уретрального катетера на риск развития диареи проследить крайне сложно. Возможно, это обусловлено длительностью АБТ у пациентов с уретральным катетером.

Отмечена тенденция к росту риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, у пациентов, находившихся на ИВЛ более 24 ч (p=0,06210), что может быть связано с более высокой частотой развития инфекций нижних дыхательных путей при проведении длительной ИВЛ. Аналогичная тенденция отмечена у пациентов, находившихся на энтеральном питании более 24 ч (p=0,0696), что может быть обусловлено снижением кислотности желудочного сока, следствием чего является неспособность в достаточной степени уничтожать вегетативные формы CD [1, 2, 9, 22].

При анализе АБТ с рассмотрением классов примененных препаратов выявлено увели-

Таблица 5

Особенности АБТ как особый фактор риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией

Факторы	Пациенты с CD+, абс. число (%) (n=71)	Пациенты с CD-, абс. число (%) (n=60)	ОШ (95% ДИ)	p
Длительность АБТ более 5 дней	41 (57,74)	15 (25,0)	4,10 (1,93–8,68)	0,0003
Необходимость проведения более чем одного курса АБТ	11 (15,49)	2 (3,33)	5,31 (1,12–25,03)	0,0365
Цефалоспорины 3-го поколения	59 (83,09)	39 (65,0)	2,64 (1,17–5,99)	0,0296
В том числе:				
цефтриаксон	55 (77,46)	31 (51,66)	3,21 (1,51–6,82)	0,0036
цефотаксим	4 (5,63)	8 (13,33)	0,38 (0,11–1,35)	0,1427
Цефалоспорины 1-го поколения	8 (11,26)	2 (3,33)	3,68 (0,75–18,05)	0,1083
Цефалоспорины 4-го поколения	1 (1,40)	0		1,0000
Аминогликозиды	7 (9,85)	5 (8,33)	1,20 (0,36–4,00)	0,9981
Макролиды	7 (9,85)	6 (10,0)	0,98 (0,31–3,10)	0,7899
Фторхинолоны	4 (5,64)	5 (8,33)	0,65 (0,16–2,56)	0,7934
Пенициллины и ингибитор бета-лактамаз	2 (2,81)	2 (3,33)	0,84 (0,11–6,15)	1,0000
Пенициллины	0	1 (1,66)		0,4580
Линкозамиды	3 (4,22)	0		0,2496
Карбопенемы	1 (1,40)	0		1,0000
Сульфаниламидные препараты	1 (1,40)	0		1,0000
Тетрациклины	0	2 (3,33%)		0,2079

чение риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, при длительности АБТ более 5 сут (ОШ=4,10, 95% ДИ 1,93–8,68) (табл. 5).

Риск развития диареи также возрастал при необходимости проведения более чем одного курса АБТ (ОШ=5,31, 95% ДИ 1,123–25,03).

В случае применения цефалоспоринов 3-го поколения риск развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, повышался (ОШ=2,64, 95% ДИ 1,17–5,99), причем в этой группе лидировал цефтриаксон (ОШ=3,21, 95% ДИ 1,51–6,82) [11, 12].

Возможно, отсутствие статистически значимых различий при применении антибиотиков других групп связано с недостаточным числом наблюдений.

Выводы

Удельный вес больных с CD-ассоциированной болезнью в структуре пациентов многопрофильного стационара, в который госпитализируют около

50 тыс. пациентов в год, составил 0,14% от общего числа госпитализированных пациентов.

Наиболее значимыми фоновыми факторами риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, являются: возраст более 65 лет, наличие нескольких сопутствующих заболеваний (индекс Charlson более 2 баллов), хроническая почечная недостаточность, при которой требуется проведение гемодиализа, и анемия.

Категорию повышенного риска развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, на фоне АБТ представляют пациенты, госпитализированные в ОРИТ и отделения хирургического профиля, особенно те, которым было проведено оперативное вмешательство.

Частота развития диареи, ассоциированной с CD-инфекцией, увеличивается при длительности АБТ более 5 сут или проведении более чем одного курса терапии. Наиболее высок риск при применении цефалоспоринов 3-го поколения цефтриаксона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. *Pepin J., Valiquette, M.E., Alary P., Villemure P., Pelletier A., Forget K., Pepin K., Chouinard D.* *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004; 171(5):466-72.
2. *Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Полуэктова Е.А., Лапина Т.Л., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В.* *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2015; 25(6):5-17 [*Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Poluektova Ye.A., Lapina T.L., Lyashenko O.S., Ivashkin K.V.* *Clostridium difficile*-associated disease. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2015; 25(6):5-17].
3. *Lessa F.C., Mu Y., Bامberg W.M., Beldavs Z.G., Dumyati G.K., Dunn J.R., Farley M.M., Holzbauer S.M., Meek J.I., Phipps E.C., Wilson L.E., Winston L.G., Cohen J.A., Limbago B.M., Fridkin S.K., Gerding D.N., McDonald L.C.* Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 2015; 372(9):825-34.
4. *Vindigni S.M., Surawicz C.M.* *Clostridium difficile* infection: Changing Epidemiology and Management Paradigms. *Clin Transplant Gastroenterol* 2015; 6(7). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4816260>. Accessed April 25, 2016
5. *Gash K., Brown E., Pullyblank A.* Emergency subtotal colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis-is a surgical solution considered for all patients? *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92(1):56-60.
6. *Kurti Z., Lovasz B.D., Mandel M.D., Csima Z., Golovics P.A., Csako B.D., Mohas A, Gönczi L., Gecse K.B., Kiss L.S., Szathmari M., Lakatos P.L.* Burden of *Clostridium difficile* infection between 2010 and 2013: Trends and outcomes from an academic center in Eastern Europe. *World J Gastroenterol* 2015; 21(21):6728-35.
7. *Волочкова Е.В., Белоусова Е.А., Макачук П.А., Русанова Е.В., Великанов Е.В.* Частота выявления *Clostridium difficile*-инфекции в больничных условиях. *Альманах клин мед* 2014; 33:71-6 [*Volhkova Ye.V., Belousova Ye.A., Makarhuk P.A., Rusanova Ye.V., Velikanov Ye.V.* Prevalence of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients. *Almanac of Clin Med* 2014; 33:71-6].
8. *Муляр Н.Ф., Верещagina С.А., Фадеева Т.В., Снасов Г.П., Каня О.В.* *Clostridium difficile*-ассоциированные диареи в многопрофильном стационаре. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН* 2012; 5(87)(1):72-5 [*Mulyar N.F., Vereschagina S.A., Fadeyeva T.V., Spasov G.P., Kanya O.V.* *Clostridium difficile* associated diarrhea in multidisciplinary hospital. *Bulletin of ESCC SB RAMS* 2012; 5(87 Pt 1):72-5].
9. *Oldfield IV E.C., Oldfield III E.C., Johnson D.A.* Clinical update for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5(1):1-26.
10. *Пилиев Д.В., Ачкасов С.И., Корнева Т.К., Сушков О.И.* Антибиотикоассоциированная диарея: современное состояние проблемы. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2014; 24(5):54-62 [*Piliyev D.V., Achkasov S.I., Korneva T.K., Sushkov O.I.* Antibiotic-associated diarrhea: state-of-the-art. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2014; 24(5):54-62].
11. *Song H.J., Shim K.N., Jung S.A., Choi H.J., Lee M.A., Ryu K.H., Kim S.H., Yoo K.* Antibiotic-Associated Diarrhea: Candidate Organisms other than *Clostridium difficile*. *Korean J Inter Med* 2008; 23(1):9-15.
12. *Slimings C., Riley T.V.* Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(4):881-91.
13. *Oh S.E., Lee S.M., Lee Y.-K., Choi S.R., Choi M.-J., Kim J.-K., Song Y.R., Kim S.J., Park T.J., Kim S.G., Oh J., Suh J.W., Yoon J.-W., Koo J.-R., Kim H.J., Noh J.W.* *Clostridium difficile*-associated diarrhea in dialysis patients. *Kidney Res Clin Pract* 2013; 32(1):27-31.
14. *Gweon T.G., Choi M.G., Baeg M.K., Lim C.H., Park J.M., Lee I.S., Kim S.W., Lee D.G., Park Y.J., Lee J.W.* Hematologic diseases: High risk of *Clostridium difficile* associated diarrhea. *World J Gastroenterol* 2014; 20(21):6602-7.
15. *Gu S.-L., Chen Y.-B., Lv T., Zhang X.-W., Wei Z.-Q., Shen P., Li L.-J.* Risk factors, outcomes and epidemiology associated with *Clostridium difficile* infection in patients with haematological malignancies in a tertiary care hospital in China. *J Med Microbiol* 2015; 64(3): 209-16.
16. *Nitzan O., Elias M., Chazan B., Raz R., Saliba W.* *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: Role in pathogenesis and implications in treatment. *World J Gastroenterol* 2013; 19(43):7577-85.
17. *Haines C.F., Moorea R.D., Bartletta J.G., Sears C.L., Cosgrove S.E., Carrollb K., Gebo K.A.* *Clostridium difficile* in a HIV-Infected Cohort: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *AIDS* 2013; 27(17):2799-807.
18. *Bone R.C., Sibbald W. J., Sprung C.L.* The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992; 101(6):1481-3.
19. *Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5):373-83.
20. *Foster N.F., Collins D A., Ditchburn S.L., Duncan C.N., Schalkwyk J.W., Golledge C.L., Keed A.B.R., Riley T.V.* Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in two tertiary-care hospitals in Perth, Western Australia: a cross-sectional study. *New Microbes and New Infections* 2014; 2:64-71.
21. *Zhang L., Dong D., Jiang C., Wang X., Peng Y.* Clinical characterization and risk factors of *Clostridium difficile* infection in elderly patients in a Chinese hospital. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9(4):381-7.
22. *Karanika S., Paudel S., Zervou F.N., Grigoras C., Zacharioudakis I.M., Mylonakis E.* Prevalence and Clinical Outcomes of *Clostridium difficile* Infection in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3(1). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716350>. Accessed April 10, 2016.

Функциональная характеристика серотонинергических нервов, усиливающих сокращения желудка и кишечника

В.М. Смирнов¹, Д.С. Свешников², Т.Ч. Кузнецова¹, М.И. Монгуш¹, О.С. Раевская¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

Functional characteristics of serotonergic nerves stimulating stomach and intestinal contractions

V. M. Smirnov¹, D. S. Sveshnikov², T.Ch. Kuznetsova¹, M. I. Mongush¹, O.S. Rayevskaya¹

¹ Federal state autonomous educational institution of higher education «Pirogov Russian National Research Medical University», Moscow, Russian Federation

² Federal government-financed institution «Peoples' friendship university of Russia», Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Подведение итогов изучения серотонинергических нервов, усиливающих сокращения желудка и кишечника.

Основные положения. Авторы обзора установили, что раздражение симпатического ствола (СС) в грудной полости собак вызывает в основном не торможение, а усиление сокращений желудка. Стимуляторный эффект усиливается при блокаде симпатического нерва орнидом, а устраняется с помощью блокады серотониновых рецепторов нейронов вегетативных ганглиев промедолом. Это свидетельствует о том, что в составе СС имеются серотонинергические нервные волокна. Стимуляторное влияние их на желудок значительно превосходит тормозное воздействие на него симпатического нерва. Функциональные свойства серотонинергического нерва проанализированы в сравнении с такими симпатического нерва. Серотонинергический нерв (как и симпатический) — понятие собирательное, включающее симпатические стволы, их разветвления и веточки, иннервирующие внутренние органы.

Заключение. Поскольку промедол блокирует стимуляторную функцию серотонинергического нерва,

Aim of review. To summarize the study of serotonergic nerves stimulating the stomach and intestinal contractions.

Key points. The authors established the fact that irritation of sympathetic trunk (ST) in the chest cavity of dogs in most of the cases cause not inhibition, but rather stimulation of stomach contractions. The stimulatory effect is amplified at block of sympathetic nerve by Ornidum, and is eliminated by block of serotonergic receptors of autonomic ganglia neurons by trimeperidine hydrochloride. It demonstrates that ST partially consists of serotonergic nerves. Stimulatory effect for the stomach considerably exceeds brake action of sympathetic nerve. Comparative analysis of serotonergic nerve functional properties versus sympathetic nerve was carried out. Serotonergic nerve (as well as sympathetic) — is complex structure, that includes sympathetic trunks and their branches innervating internal organs.

Conclusion. Block of serotonergic nerve stimulation function by trimeperidine hydrochloride to our opinion may be the cause of postoperative constipation in patients who received trimeperidine hydrochloride.

Смирнов Виктор Михайлович — доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии «Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова». Контактная информация: vmsmirnov1@gmail.com; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Smirnov Victor M. — Dr. Sci.Biol., professor, chair of physiology, Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: vmsmirnov1@gmail.com; 117997, Moscow, Ostrovityanova Str., 1.

Поступила: 09.12.2016 / Received: 09.12.2016

считаем, что это является причиной возникновения послеоперационного запора у пациентов, которым был введен промедол.

Ключевые слова: желудок, кишечник, моторика, регуляция, серотонинергический нерв.

Key words: stomach, intestines, motility, regulation, serotonergic nerve.

Для цитирования: Смирнов В.М., Свешников Д.С., Кузнецова Т.Ч., Монгуш М.И., Раевская О.С. Функциональная характеристика серотонинергических нервов, усиливающих сокращения желудка и кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):29-38
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-29-38

For citation: Smirnov V.M., Sveshnikov D.S., Kuznetsova T.Ch., Mongush M.I., Rayevskaya O.S. Functional characteristics of serotonergic nerves stimulating stomach and intestinal contractions. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):29-38
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-29-38

Введение

В 1986 г. В.М. Смирнов и соавт. [1] открыли новое явление в физиологии — раздражение периферического отрезка *симпатического ствола* (СС) в грудной полости собак вызывает в основном не торможение, а усиление сокращений желудка. Согласно же классическим и современным представлениям, симпатический нерв тормозит моторику *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), что детально описано в современных учебниках и руководствах [2–4]. Следует отметить, что стимуляторный эффект при раздражении симпатического нерва наблюдали ранее и другие экспериментаторы [5, 6]. Однако в подобных опытах раздражали симпатический нерв (большой чревный нерв) в брюшной полости животных, где он содержит примесь парасимпатических нервных волокон *блуждающего нерва* (БН). Естественно, раздражение смешанного нерва могло привести не только к торможению сокращений органов ЖКТ, но и к их усилению. Стимуляторный эффект выявлялся нерегулярно и был слабовыраженным.

Мы [1] впервые раздражали СС в грудной полости, где он не содержит парасимпатических волокон, рассчитывая получить только тормозной эффект и таким образом решить проблему двоякого влияния одного и того же нерва на орган, однако получили неожиданный результат — наблюдался в основном стимуляторный эффект.

Основываясь на полученных данных, В.М. Смирнов [3] сделал заключение, что в составе СС имеются серотонинергические нервные волокна, усиливающие сокращения желудка. Они являются преганглионарными и образуют синаптические контакты с серотонинергическими нейронами вегетативных ганглиев. Эти нейроны посылают постганглионарные волокна к гладкомышечным волокнам желудка, активация которых ведет к усилению сокращения органа. Стимуляторный эффект на раздражения правого СС сохранялся и в опытах с предварительной перерезкой правого БН (за 2–3 нед до проведения основной части

эксперимента [3]). Позже мы получили дополнительные факты, подтверждающие наличие в организме серотонинергического нерва, усиливающего сокращения желудка, и изучили его функциональную характеристику. В данном обзоре представлены также материалы, дающие ответ на вопрос, являются серотонинергические волокна СС пре- или постганглионарными.

Серотонинергические волокна симпатического ствола в грудной полости являются преганглионарными

К данному заключению мы пришли на основании результатов проведенных нами экспериментов с блокадой промедолом 5НТ-рецепторов, локализирующихся преимущественно на нейронах вегетативных ганглиев. Выполнены две серии опытов. Каждый параметр электрической стимуляции правого СС в этих сериях дублировали раздражением правого БН с целью выяснения, не блокируются ли промедолом холинергические механизмы, что повышало надежность результатов экспериментов.

В первой серии опытов 14 животным промедол (10 мг/кг) вводили на фоне действия симпатолитика орнида. В этих опытах изучили 84 реакции желудка на раздражение СС, половину из них — на фоне совместного действия орнида и промедола, которые вводили внутривенно за 10 мин до раздражения [7]. На фоне совместного действия орнида и промедола частота возникновения стимуляторных ответов желудка на раздражение СС (15 В) уменьшилась в 2 раза, а при раздражении амплитудой до 10 В стимуляторные реакции вообще не наблюдали.

Кроме того, в случае сохранения стимуляторных реакций при раздражении нерва (15 В; 20 Гц) на фоне действия промедола степень их выраженности была низкой — давление в желудке увеличивалось с $9,2 \pm 1,22$ до $10,05 \pm 1,21$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), т.е. всего на 9,2% (до введения промедола — на 116%). Прирост давления в желудке на 2–4% при раздражении нерва на фоне действия

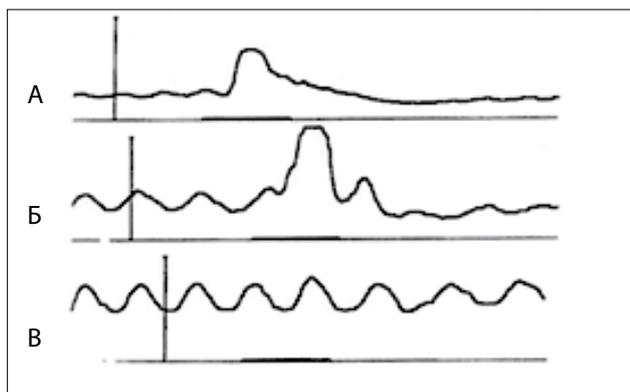


Рис. 1. Реакции желудка на раздражение СС (10 В; 20 Гц) в различных условиях.

А — до введения фармакологических препаратов; Б — на фоне действия орнида; В — на фоне совместного действия орнида и промедола (10 мг/кг) — блокатора 5НТ-рецепторов нейронов вегетативных ганглиев. На каждом фрагменте показаны давление в полости желудка и нулевая линия с отметкой раздражения (жирная ее часть, 30 с). Шкала 20 мм рт. ст. для всех фрагментов (компьютерное сканирование с кривых, записанных полиграфом)

Fig. 1. Stomach response to ST irritation (10 V; 20 Hz) in various conditions. А - before injection of pharmacological agents; Б - at the background of Ornidum action; В - at the simultaneous action of Ornidum and trimeperidine hydrochloride (10 mg/kg) — the blocker of 5HT-receptors of autonomic ganglia neurons. Each fragment demonstrates the stomach luminal pressure and the zero line with irritation mark (the bold part, 30 s). A 20 mm Hg scale for all fragments is presented (computer scanning of the polygraph recorded curves)

блокаторов 5НТ-рецепторов оценивали как отсутствие реакции.

На рис. 1 и 2 приведены характерные реакции желудка в двух опытах при раздражении СС на фоне действия орнида и совместного действия орнида и промедола. Особенностью результатов двух этих опытов было различие направленности реакций на раздражение СС до инъекции фармакологических препаратов.

В первом из них до введения фармакологических препаратов наблюдался обычный стимуляторный эффект при раздражении СС (рис. 1, А), который усиливался орнидом, при этом наблюдалось даже «зашкаливание» самописца (рис. 1, Б), и устранялся промедолом (рис. 1, В).

Во втором опыте зарегистрирована редко встречаемая слабая тормозная реакция желудка на раздражение СС до введения фармакологических препаратов (рис. 2, А), которая трансформировалась в ярко выраженную стимуляторную реакцию (самописец «зашкаливало») при таком же раздражении СС на фоне действия орнида (см. рис. 2, Б) и устранялась промедолом (рис. 2, В).

Результаты этих опытов свидетельствуют о том, что усиление сокращений

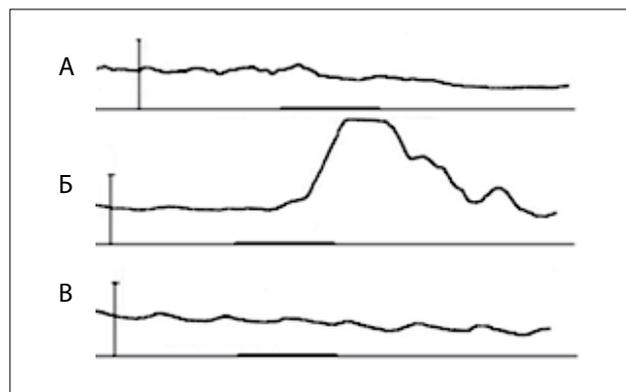


Рис. 2. Реакции желудка на раздражение СС (15 В; 20 Гц) в различных условиях.

А — до введения фармакологических препаратов; Б — на фоне действия орнида; В — на фоне совместного действия орнида и промедола (10 мг/кг). На каждом фрагменте показаны давление в полости желудка и нулевая линия с отметкой раздражения (жирная ее часть, 30 с). Шкала 20 мм рт. ст. для всех фрагментов (компьютерное сканирование с кривых, записанных полиграфом)

Fig. 2. Stomach response to ST irritation (15 V; 20 Hz) in various conditions. А — before injection of pharmacological agents; Б — at the background of Ornidum action; В — at the background of simultaneous action of Ornidum and trimeperidine hydrochloride (10 mg/kg). Each fragment demonstrates the stomach luminal pressure and zero line with irritation mark (the bold part, 30 s). A 20 mm Hg scale for all fragments is presented (computer scanning of the polygraph recorded curves)

желудка при раздражении СС осуществляется с помощью преганглионарных серотонинергических волокон, содержащихся в нем.

Раздельное влияние на орган и взаимодействие вегетативных нервов

Авторы [8] изучали их в опытах на собаках с раздражением БН и СС до введения и на фоне действия промедола (рис. 3).

Результаты этих экспериментов показали, что блокада любого из трех нервов (серотонин-, холин- или адренергического) не влияет на функцию двух других нервов. При блокаде любой пары нервов функция третьего нерва также не нарушается. Полученные данные подтверждают наше мнение, что холинергические нейроны не участвуют в усилении сокращений желудка при раздражении СС [8]. Следует отметить, что введение промедола в низкой дозировке практически не вызывает изменений фоновой моторики желудка, однако блокада 5НТ-рецепторов устраняет изучаемый стимуляторный эффект или значительно уменьшает его выраженность [8]. На рис. 3, А и В показано также, что возбуждение адренергического нерва ослабляет стимуляторное влияние серотонинергического нерва (рис. 3, А), о чем свидетельствует резкое уси-

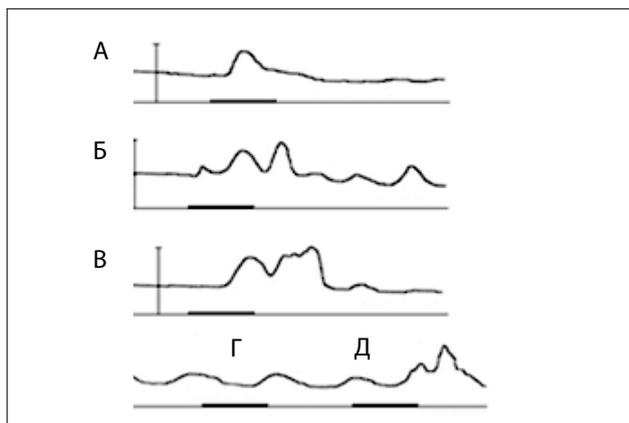


Рис. 3. Реакции желудка на раздражение СС и БН (15 В; 20 Гц) в различных условиях. А, Б – раздражение СС и БН до введения фармакологических препаратов; В – раздражение СС на фоне действия орнида; Г – раздражение СС на фоне совместного действия орнида и промедола; Д – раздражение БН на фоне совместного действия орнида и промедола. На каждом фрагменте – запись давления в полости желудка и нулевая линия с отметкой раздражения («жирная» ее части, 30 с). Шкала 20 мм рт. ст. для всех фрагментов (компьютерное сканирование с кривых, записанных полиграфом)

Fig. 3. Stomach response to ST and VN irritation (15 V; 20 Hz) in various conditions. А, Б – irritation of ST and VN prior to injection of oncological agents; В – ST irritation in the background of Ornidum action, Г – ST irritation at simultaneous action of Ornidum and trimeperidine hydrochloride, Д – VN irritation at combined action of Ornidum and trimeperidine hydrochloride. Each fragment demonstrates the stomach luminal pressure record and zero line with irritation mark (the bold part, 30 s). A 20 mm Hg scale is presented (computer scanning of the polygraph recorded curves)

ление стимуляторного эффекта раздражения СС при блокаде адренергического нерва (рис. 3, В). Взаимодействие адрен- и холинергического нервов показано на рис. 4. Взаимодействие серотонин- и холинергического нервов не изучено.

Стимуляторные реакции желудка, возникающие при раздражении СС, выключаются также с помощью блокады мышечных серотониновых рецепторов лизерголом. Это свидетельствует о том, что и постганглионарные волокна, усиливающие сокращения желудка, являются серотонинергическими, они формируют серотонинергический нерв. **Серотонинергический нерв** (как и симпатический) – понятие собирательное, включающее симпатические стволы, их разветвления и веточки, иннервирующие внутренние органы. Функциональные свойства его проанализируем в сравнении с таковыми симпатического нерва.

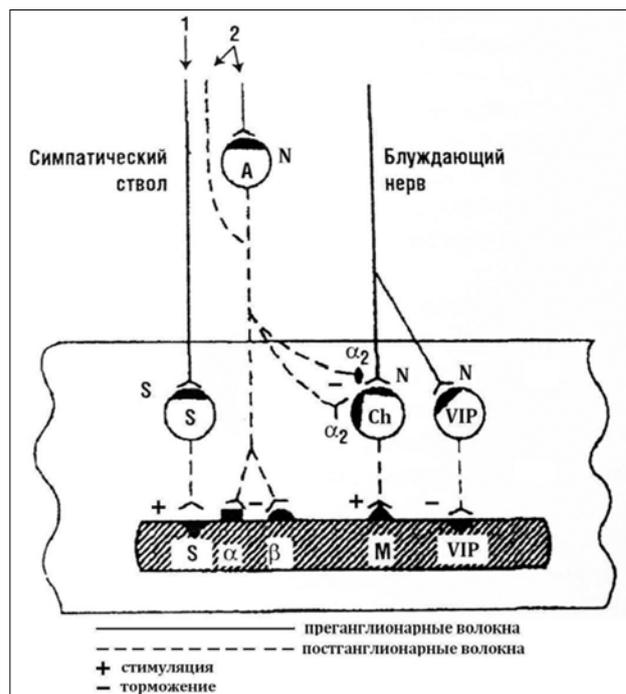


Рис. 4. Функциональная организация эфферентной части вегетативной нервной системы (на примере желудка и тонкой кишки). Нейроны: А – адренергические, S – серотонинергические, Ch – холинергические, VIP – ВИПергические, и соответствующие их медиаторам рецепторы: α , β , S, N, M и VIP (VIP – вазоактивный пептид). 1 – серотонинергические нервные волокна; 2 – симпатические

Fig. 4. The functional framework of efferent part of autonomic nervous system (demonstrated by the example of the stomach and small intestine). Neurons: А - adrenergic, S – serotonergic, Ch – cholinergic, VIP-ergic, and corresponding mediators: α , β , S, N, M and VIP (VIP – vasoactive peptide). 1 – serotonergic nerve fibrils; 2 – sympathetic;

Эффекты от раздражения серотонинергического нерва подчиняются «закону силы»

Группа исследователей [9] изучили 155 реакций двигательной активности желудка у 31 животного (у каждого по 5 реакций), выявленных в ответ на раздражение СС прямоугольными электрическими импульсами различной величины (1, 3, 5, 10 и 15 В) при одинаковых частоте (20 Гц) и продолжительности (1,5 мс) импульса. Проанализированы нативные эффекты без применения фармакологических препаратов, кроме наркоза. Все ответные реакции разделили на 5 групп в соответствии с параметрами раздражения. В группах наблюдались стимуляторные и тормозные реакции, в ряде случаев реакция отсутствовала.

Число реакций различного направления зависело от силы стимула: при его увеличении с 1 до 5 В возрастало число стимуляторных и тормозных реакций и уменьшалось число случаев, когда

Таблица 1

Частота встречаемости различных реакций желудка на раздражение СС импульсами разной амплитуды с частотой 20 Гц (в каждой графе указаны число животных и процент собак с ответом одинакового типа от общего числа животных в опытах на 31 собаке)

Характер ответов	Амплитуда раздражающих импульсов, В				
	1	3	5	10	15
Стимуляторные	1 (3,2)	5 (16,1)	12 (38,7)	27 (87,2)	28 (90,4)
Тормозные	2 (6,4)	5 (16,1)	8 (25,8)	2 (6,4)	2 (6,4)
Отсутствие реакций	28 (90,4)	21 (67,8)	11 (35,5)	2 (6,4)	1 (3,2)

реакция желудка на раздражение отсутствовала. При дальнейшем увеличении амплитуды раздражающего стимула с 5 до 15 В частота возникновения стимуляторных реакций продолжала возрастать до 90%, а тормозных реакций начала снижаться до 6%, и лишь в 4% случаев реакция желудка на раздражение отсутствовала. Следует также отметить, что при применении раздражителя амплитудой 3 В частота встречаемости исследуемого стимуляторного феномена и реакций тормозного типа была одинаковой – 16% (более подробно см. табл. 1).

Результаты исследований показали, что описанный ранее в литературе феномен «симпатической» стимуляции сокращений желудка как нестабильный и редко встречаемый является закономерным и легко воспроизводимым при раздражении СС в грудной полости [8, 9]. Наоборот, считавшееся ранее закономерным тормозное влияние симпатических нервов на сокращения желудка в проведенных нами опытах наблюдалось реже – не более чем в 25% случаев при средней силе раздражения СС (5 В, 20 Гц) и лишь в 6% случаев при сильных раздражениях (10 и 15 В, 20 Гц). При этом мы предположили, что разные частота встречаемости и степень выраженности тормозных и стимуляторных реакций обусловлены различной возбудимостью или неодинаковым числом тормозящих адренергических и возбуждающих серотонинергических волокон, входящих в состав СС. Характерные реакции на раздражение СС возрастающей силы в одном из опытов представлены на рис. 5. Итоговые данные о силе сокращений желудка во всей серии приведены в табл. 2.

Из данных, представленных в табл. 2, видно, что увеличение силы раздражения СС приводит к увеличению силы сокращения желудка. **Во-первых,** это свидетельствует о том, что эффект от раздражения серотонинергического нерва также **подчиняется «закону силы»,** как и эффекты от раздражения других нервов. **Во-вторых,** возбуждающее влияние серотонинергического нерва в несколько раз сильнее тормозного влияния адренергического нерва на желудок. **В-третьих,** сила стимула 10 В для серотонинергического нерва является оптимальной. Об

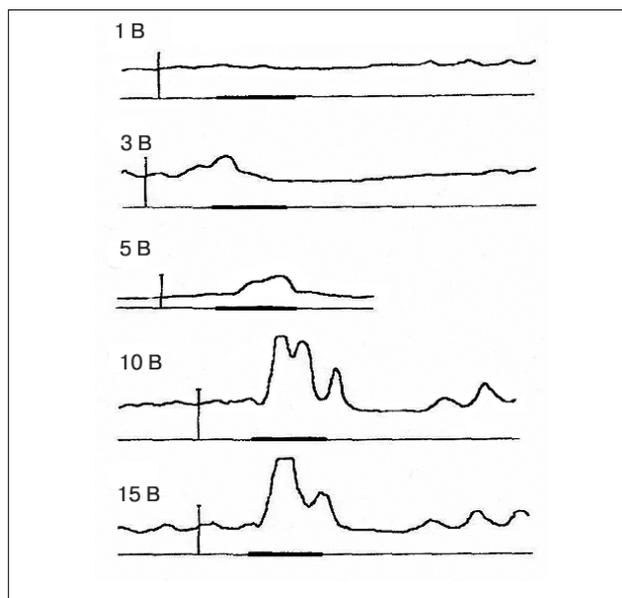


Рис. 5. Усиление сокращений желудка интактной собаки при увеличении силы раздражения СС (1, 3, 5, 10 и 15 В) импульсами с частотой 20 Гц. На каждом фрагменте показаны давление в полости желудка и нулевая линия с отметкой раздражения (жирная ее часть, 30 с). Шкала 20 мм рт. ст. для всех фрагментов (компьютерное сканирование с кривых, записанных полиграфом)

Fig. 5. Enhancement of the stomach contractions at intact dog alone with increase of ST irritation intensity (1, 3, 5, 10 and 15 V) by 20 Hz impulses. Each fragment demonstrates gastric luminal pressure and zero line with irritation mark (it's bold part, 30 s). A 20 mm Hg scale for all fragments is presented (computer scanning over the polygraph recorded curves)

этом свидетельствует тот факт, что при такой силе стимула сократительный эффект желудка лишь незначительно меньше такового при раздражении силой 15 В. **В-четвертых,** возбудимость серотонинергических волокон ниже возбудимости адренергических. Это следует из того, что с увеличением силы раздражения число стимуляторных реакций желудка возрастает, а тормозных уменьшается до нуля. В процессе усиления раздражения СС возбуждается все больше серотонинергических нервных волокон.

Таблица 2

Прирост гидростатического давления в полости желудка в ответ на раздражения СС различной силы в опытах на 31 собаке

Амплитуда раздражающих импульсов (В) при частоте 20 Гц	Гидростатическое давление, мм. рт. ст.		Прирост давления, мм рт. ст. (%)
	фоновое	после раздражения СС	
1	11,62±0,67	11,6±0,67	0
3	8,76±1,54	9,94±1,48	+1,18 (13,5), p<0,05
5	10,84±1,1	12,36±1,02	+1,52 (14), p<0,01
10	11,8±0,69	14,89±0,74	+3,09 (26,2), p<0,01
15	12,37±0,76	16,16±0,75	+3,79 (30,6), p<0,01

Таблица 3

Частота встречаемости различных реакций желудка на раздражение СС импульсами 10 В с различной частотой (1–20 Гц) (в каждой графе указано число животных и процент собак с ответом одинакового типа от общего числа животных в опытах на 22 собаках)

Характер ответов	Частота раздражающих импульсов, Гц				
	1	3	7	10	20
Стимуляторные	12 (54,5)	18 (81,9)	19 (86,4)	19 (86,4%)	20 (90,9)
Тормозные	1(4,5)	1 (4,5)	2 (9,1)	2 (9,1)	0 (0)
Отсутствие реакций	9 (41,0)	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	2 (9,1)

В следующей серии экспериментов изучали лабильность серотонинергических нервных волокон с помощью их раздражения электрическими импульсами постоянной величины (согласно результатам предыдущих опытов, 10 В — это величина стимула), но с различной частотой.

Лабильность серотонинергического нерва

Исследования с целью оценки лабильности серотонинергического нерва выполнили на 22 собаках (изучили 110 реакций в ответ на раздражение СС с частотой 20, 10, 7, 3, 1 Гц) в опытах без применения фармакологических препаратов, кроме наркоза [8]. Все ответные реакции разделены на 5 групп в соответствии с частотой применяемого раздражения (табл. 3).

Как видно из данных, представленных в табл. 3, изменение частоты раздражающих стимулов в диапазоне от 3 до 20 Гц не вызвало существенного изменения частоты встречаемости стимуляторных реакций, причем эти реакции были преобладающими при всех частотах раздражения СС. Тормозные реакции и случаи, когда реакция отсутствовала, наоборот, отмечались редко. Только при стимуляции с частотой 1 Гц наблюдались уменьшение числа стимуляторных ответов до 54,5% и увеличение числа случаев, когда реакция на раздражение отсутствовала (41%), что объясняется низкой интенсивностью раздражения СС. Сила сокращений желудка, о чем судили [8] по величине гидростатического давления в его полости, достоверно возрастала при раздражении любой частоты, однако степень выраженности

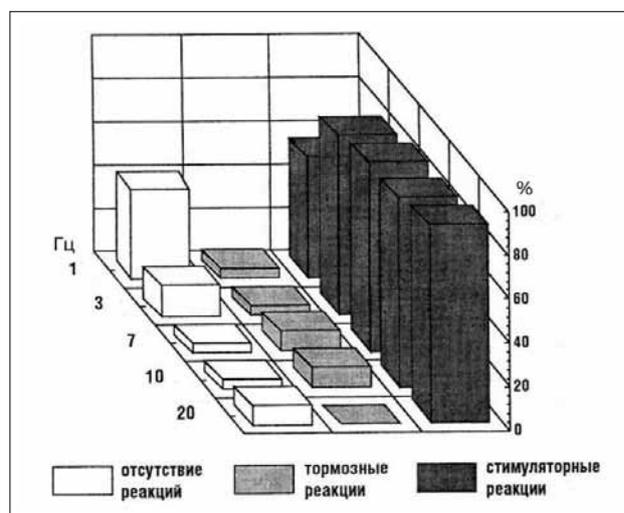


Рис. 6. Частота встречаемости различных реакций желудка у интактных собак в ответ на раздражение СС импульсами величиной 10 В с различной частотой

Fig. 6. The rate of different patterns of stomach response to ST irritation by 10 V impulses with various frequency at intact dogs.

усиления сокращений желудка зависела от частоты раздражения.

Наибольший прирост силы сокращения желудка наблюдался при частоте раздражения СС 3–7 Гц. Наиболее высокой частота встречаемости исследуемого эффекта (90,9%) была при раздражении 20 Гц (рис. 6). Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что

серотонинергические нервные волокна проводят возбуждения в довольно широком диапазоне частот — от 1 до 20 Гц, что характерно для вегетативной нервной системы в естественных условиях деятельности.

Направление реакций на раздражения серотонинергического нерва не зависит от фоновой активности желудка

По мнению некоторых авторов [10, 11], степень выраженности и направление ответных реакций органа может зависеть не только от того, какой нерв раздражается, но и от исходного, фонового состояния двигательной активности органа. В тех случаях, когда исходная активность незначительная, имеется большая вероятность получить стимуляторную реакцию на раздражение нерва, и наоборот, если исходная активность органа высокая, больше вероятность возникновения тормозной реакции или снижения амплитуды имевшейся активности.

В связи с этим мнение следующие эксперименты выполнены с целью установить зависимость частоты встречаемости стимуляторного эффекта и его амплитуды от исходного состояния двигательной активности органа [8, 9, 12]. Для этого все полученные реакции были разделены на 3 группы в зависимости от исходного внутриполостного давления: первая группа — реакции на фоне низкого давления (0–8 мм рт. ст.), вторая — реакции на фоне среднего давления (8,1–15 мм рт. ст.), третья группа — реакции на фоне высокого давления (выше 15 мм рт. ст.).

Реакции желудка на раздражение СС стимулами различной амплитуды с частотой 20 Гц на фоне низкой двигательной активности. Результаты проведенных нами экспериментов [8, 9, 13] свидетельствуют, что по мере повышения амплитуды раздражающего импульса увеличивалось число стимуляторных реакций, однако при низком исходном давлении в желудке стимуляторные реакции возникали легче (при более слабом раздражении). Так, уже при раздражении импульсами амплитудой 3 В число

стимуляторных ответных реакций достигало 57% против 16% в общей группе. Раздражение же силой 10 и 15 В вызывало только стимуляторные реакции, т.е. практически такие же, как в общей группе (90%).

Следует отметить, что лучшая выявляемость исследуемого эффекта и его больший прирост при слабой деятельности органа — явление, с нашей точки зрения, закономерное и объясняется наличием большего функционального резерва, однако направление реакций было обычным во всех опытах — усиление сокращений желудка в ответ на раздражение СС.

Выявляемость стимуляторного эффекта на фоне среднего давления в желудке (8,1–15,0 мм рт. ст.) была несколько ниже, чем в предыдущей группе животных, однако направление реакций — усиление сокращений органа в ответ на раздражение СС — совпадало с таковым в предыдущей серии опытов.

Реакции желудка на раздражение СС на фоне ярко выраженной двигательной активности (гидростатическое давление в желудке 15,1 мм рт. ст. и выше). *Распределение ответных реакций в этой группе изменилось.* Раздражители амплитудой 1 и 3 В не вызывали стимуляторные ответы на фоне повышенного внутриполостного давления, хотя при применении этих же раздражителей на фоне низкого и среднего исходного давления такие реакции возникали. При стимуляции импульсами амплитудой 5 В возникало больше тормозных реакций, чем стимуляторных, хотя во всех ранее изученных группах эта зависимость была обратной. Раздражители амплитудой 10 и 15 В вызвали обычное число стимуляторных реакций — 83 и 90% соответственно. Данные *сравнительной оценки прироста внутриполостного давления (ΔP)* в зависимости от его исходного уровня представлены в табл. 4.

Причина возникновения разнонаправленных (тормозных и стимуляторных) реакций органа при раздражении нерва заключается, с нашей точки зрения, не в различной фоновой активности органа, а в том, что в составе нервов

Таблица 4

Зависимость степени выраженности стимуляторного эффекта от исходного внутриполостного давления (приведены абсолютные значения и прирост гидростатического давления в полости желудка, полученные в ответ на раздражение СС разной силы)

Фоновое давление, мм рт. ст.	Прирост давления [мм рт. ст. (%)] при раздражении СС стимулами амплитудой (В)				
	1	3	5	10	15
0,0–8,0	-0,07±0,07 (-1,8)	+0,64±0,31 (+16)	+1,34±0,56 (+34)	+5,14±1,1* (+129)	+6,48±1,24* (+162)
8,1–15,0	-0,02±0,02 (-0,2)	-0,28±0,19 (-2)	+0,1±0,28 (+0,9)	+2,26±0,57* (+20)	+3,15±0,73* (+27)
Выше 15	0	-0,2±0,2 (-1,3)	-0,41±0,39% (+2,7)	+3,18±0,8** (+21)	+3,14±0,74* (+21)

*p<0,01, **p<0,05

имеются волокна разной медиаторной природы: поскольку степень выраженности влияний их на орган и возбудимость различны, как показали проведенные нами исследования [8, 9, 12], разная сила раздражения нерва и различная фоновая деятельность лишь способствуют выявлению разнонаправленных реакций органа, но не раскрывают механизм их осуществления. Степень выраженности стимуляторного эффекта на фоне низкого внутриполостного давления самая высокая, при этом чем сильнее раздражение, тем больше прирост давления в полости желудка (+129 и +162% при раздражении стимулами 10 и 15 В соответственно). Это вполне закономерно, так как функциональные резервы органа значительно больше, чем при высокой активности, при которой прирост давления составил всего 20–27%. Однако направленность реакций остается прежней — усиление сокращений желудка в ответ на раздражение СС.

В заключение следует отметить, что исследуемый стимуляторный эффект выявляют при любой фоновой двигательной активности желудка, однако его амплитуда и частота встречаемости выше при низкой фоновой активности. Хотя феномен «симпатической» стимуляции моторики ЖКТ известен еще с середины XIX в., природа этого явления до последних лет не была установлена. Кроме того, ранее считали, что данный феномен неустойчив, основным ответом на раздражение симпатических нервов является тормозная реакция. **В проведенных нами исследованиях [8, 9, 13] на желудке были получены диаметрально противоположные результаты** — раздражение СС значительно чаще (до 90% животных!) вызывает не торможение, а усиление сокращений желудка. Естественно, возник закономерный вопрос: не являются ли полученные «неклассические» реакции следствием ошибок в использованных нами методиках исследования? Один из возможных вариантов возникновения артефактов — действие электрического поля раздражающих электродов на парасимпатические нервные элементы и гладкие мышцы желудка.

Распространение электрического поля при раздражениях, по амплитудно-частотным характеристикам подобных применявшимся в проведенных нами опытах, составляет, как показали специальные исследования [1], не более 2–3 мм. В опытах на собаках периферический отрезок СС выделяли на протяжении 3,5–4 см, отпрепарированный нерв не касался окружающих тканей, что, как мы установили в тех же опытах, исключало действие электрического поля раздражающих электродов на другие нервные элементы. Кроме того, в 5 опытах провели контрольные перевязки СС на 2,5 см дистальнее места перерезки. После данной манипуляции неоднократно раздражали СС в проксимальном от места перевязки отделе.

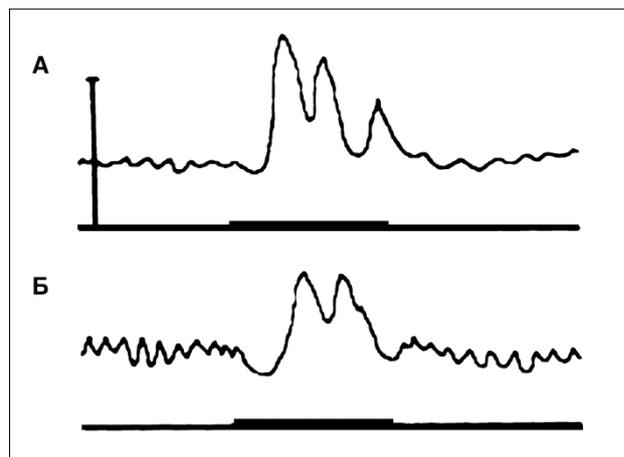


Рис. 7. Стимуляторные реакции ДПК собаки на многократные повторные раздражения СС (10 В, 20 Гц).

А — в начале опыта, Б — через 6 ч после начала опыта. На каждом фрагменте показано давление в полости ДПК и нулевая линия с отметкой раздражения («жирная» ее часть, 30 с). Шкала давления — 20 мм рт. ст.

Fig. 7. In duodenum stimulate responses at dock to repeated ST irritations (10 V, 20 Hz). A — at the beginning of experiment, B — in 6 h after experiment onset. Each fragment demonstrates duodenal luminal pressure and zero line with irritation mark (it's bold part, 30 s). Pressure scale is — 20 mm Hg

Выявленные ранее в тех же опытах тормозные или стимуляторные эффекты исчезали и возобновлялись в прежнем виде при стимуляции нерва ниже места перевязки, что доказывает надёжность полученных нами результатов.

Сила влияния, возбудимость, проводимость и устойчивость работы серотонинергического нерва

Сила стимуляторного влияния серотонинергического нерва на сокращения желудка значительно превосходит силу тормозного влияния адренергического (симпатического) нерва. Об этом свидетельствует тот факт, что одновременное одинаковой силы раздражение этих нервов (СС — смешанный нерв) в большинстве случаев дает не тормозной, а стимуляторный эффект (см. рис. 1, А; 3, А и 5).

Возбудимость серотонинергического нерва ниже возбудимости адренергического (симпатического) нерва. Доказательством этого служит тот факт, что при слабых раздражениях (1–3 В) регистрируется слабый тормозной эффект или реакция желудка отсутствует, а с увеличением силы раздражения с 3 до 10 В стимуляторная реакция возрастает (см. рис. 5), что свидетельствует об увеличении числа возбужденных серотонинергических нервных волокон, которые не возбуждались при слабых раздражениях.

Проводимость серотонинергических нервных волокон и синаптической передачи ниже таковых адренергических (симпатических) волокон, о чем свидетельствует более раннее возникновение тормозного эффекта при раздражении СС (см. рис. 5,10 В) — видно, что вначале возникает слабый тормозной эффект, а затем — мощный стимуляторный!).

Устойчивость стимуляторного серотонинергического эффекта очень высокая (рис. 7)! Это свойство продемонстрировано в опыте на двенадцатиперстной кишке (ДПК), в котором СС кратковременно, по 30 с, раздражали через каждые полчаса в течение 6 ч: как видно на рис. 7, стимуляторный эффект был ярко выражен и в начале, и в конце опыта. В целом же функциональные свойства серотонинергического нерва близки к таковым симпатического нерва.

Результаты всех проведенных нами исследований по изучению механизма усиления сокращений желудка, возникающих при раздражении СС, свидетельствуют о том, что в его составе имеются преганглионарные серотонинергические нервные волокна. Они образуют посредством 5НТ-рецепторов контакты с серотонинергическими нейронами вегетативных ганглиев, постганглионарные волокна которых подходят к миоцитам желудка и образуют с ними синаптические контакты посредством 5НТ-рецепторов гладких мышц. Активация 5НТ-рецепторов миоцитов при раздражении СС вызывает мощное усиление сокращений желудка.

Наше заключение о наличии серотонинергических нервов подтверждается результатами многолетних исследований [14–17], в которых доказано, что интраорганный нервная система содержит серотонинергические нейроны.

Исследования выполнены при финансовой поддержке РФФИ, гранты 93-04-0740-а (1993–1995); 97-04-48715-а (1997–1999).

The study was conducted with financial support of the Russian Federal Property Fund, grant No. 93-04-0740-a (1993-1995); 97-04-48715-a (1997–1999).

Список литературы / References

1. *Смирнов В.М.* Механизм стимуляции сокращений желудка и двенадцатиперстной кишки большим чревным нервом / *Смирнов В.М., Клевцов В.А., Лычкова А.Э.* Физиол журн СССР 1986;72(5):650-5 [*Smirnov V.M.* Mechanism of stimulation of stomach and duodenum contractions by major splanchnic nerve / *Smirnov V.M., Klevtsov V.A., Lychkova A.E.* Fiziol zhurn SSSR 1986; 72(5):650-5].
2. *Нормальная физиология: Учебник. Брин В.Б., Захаров Ю.М., Мазинг Ю.А.* / Под ред. *Б.И. Ткаченко.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 688 с. [Normal physiology: Textbook. *Brin V.B., Zakharov Yu.M., Masing Yu.A.* / Ed.: *B.I. Tkachenko.* M.: GEOTAR-Media; 2012. 688 p.].
3. *Семенович А.А., Переверзев В.А., Кубарко А.И.* Нормальная физиология. Учебник. В 2 частях. Минск: Высшая школа; 2013. 544 с. [*Semenovich A.A., Pereverzev V.A., Kubarko A.I.* Normal physiology: Textbook. In 2 parts. Minsk: Vysheyschaya shkola; 2013. 544 p.].
4. *Камкин А.Г.* Фундаментальная и клиническая физиология: Учебник / *Камкин А.Г., Каменский А.А.* М.: Академия; 2004 [*Kamkin A.G.* Fundamental and Clinical Physiology: Textbook / *Kamkin A.G., Kamensky A.A.* M.: The Academy; 2004].
5. *Delbro D.* Non-ganglionic cholinergic excitatory pathways in the sympathetic supply to the feline stomach. An efferent system or afferents with excitatory axon collateral / *Delbro D., Lisander B.* Acta Physiol Scand 1980 Oct; 110(2):137-44.
6. *Сыромятников А.В.* О различных медиаторных процессах в путях симпатических влияний на желудок. В кн.: Физиология и биохимия медиаторных процессов. М.; 1980, 193 с. [*Syromyatnikov A.V.* On different neurotransmitter processes in ways sympathetic effects on the stomach. In.: Physiology and biochemistry of neurotransmitter processes. M.; 1980, 193 p.].
7. *Смирнов В.М.* Исследование природы нервных волокон симпатического ствола, вызывающих усиление сокращений желудка / *Смирнов В.М., Свешников Д.С., Киричук В.Ф., Мясников И.Л., Кучук А.В.* Саратовский научно-мед журн 2011;7(2):392-5 [*Smirnov V.M.* Study of the nature of the nerve fibers of the sympathetic trunk, causing the increase in stomach contractions / *Smirnov V.M., Sveshnikov D.S., Kirichuk V.F., Myasnikov I.L., Kuchuk A.V.* Saratov Scientific-Med J 2011; 7(2):392-5].
8. *Смирнов В.М.* Изучение механизма стимуляторного влияния СС на сокращения желудка / *Смирнов В.М., Мясников И.Л., Берсенева Е.А., Свешников Д.С.* Рос физиол журн им. И.М. Сеченова 1999; (8): 1095-102 [*Smirnov V.M.* The study of ST stimulatory effect mechanism on stomach contractions / *Smirnov V.M., Myasnikov I.L., Berseneva E.A., Sveshnikov D.S.* Sechenov Rus physiol zh I.M. Sechenov 1999; (8):1095-102].
9. *Свешников Д.С.* Исследование зависимости стимуляторного эффекта желудка от частоты и силы раздражения СС / *Свешников Д.С., Смирнов В.М., Юрасова И.А., Монгуш М.И., Мясников И.Л., Трофимова Ю.Е., Вольный С.А.* Вестн Рос гос мед ун-та 2010; (6):68-72 [*Sveshnikov D.S.* Correlation of stomach stimulates the effect to the frequency and severity of ST irritation / *Sveshnikov D.S., Smirnov V.M., Yurasova I.A., Mongush M.I., Myasnikov I.L., Trofimova Yu.E., Volyan S.A.* Bull Russ State Med University 2010; (6):68-72].
10. *Бадиков В.И.* Кровообращение. В кн.: Физиология. Основы и функциональные системы / Под ред. *К.В. Судакова.* М.: Медицина; 2000. С. 319-64 [*Badikov V.I.* Circulation. In: Physiology. Fundamentals and functional systems. Ed.: *K.V. Sudakov.* M.: Medicine; 2000. P. 319-64].
11. *Ткаченко Б.И.* Нормальная физиология человека. М.: Медицина; 2005 [*Tkachenko B.I.* Normal human physiology. M.: Meditsina; 2005].
12. *Свешников Д.С.* Изучение природы нервных волокон СС, усиливающих сокращение тела и антрального отдела желудка у беспородных собак / *Свешников Д.С.,*

- Мясников И.Л., Смирнов В.М., Степанык Н.Н., Комаров А.С., Курьянов М.А. В кн.: Сборник тезисов докладов научно-практической конференции «Медико-биологические науки для теоретической и клинической медицины». М.: РГМУ; 2003. 63 с. [Sveshnikov D.S. The nature of ST neurons, stimulating corpus and antrum stomach contractions / Sveshnikov D.S., Myasnikov I.L., Smirnov V.M., Stepanyuk N.N., Komarov A.S., Kiryanov M.A. In: Abstracts of reports of scientific and practical conference «Health and biological Sciences for theoretical and clinical medicine». M.: Rus State Med University; 2003. 63 p.].
13. Сवेशников Д.С. Исследование природы нервных волокон симпатического ствола, вызывающих усиление сокращений желудка / Сवेशников Д.С., Смирнов В.М., Мясников И.Л., Кучук А.В. Бюлл экс-пер биол и мед 2011;152(9):249-52 [Sveshnikov D.S. The nature of sympathetic trunk neurons, stimulating stomach contractions / Sveshnikov D.S., Smirnov V.M., Myasnikov I.L., Kuchuk A.V. Bull exper biol and med 2011; 152(9):249-52].
 14. Gershon M.D. Enteric serotonergic neurones / Gershon M.D. J physiol 2009; 587(3):507.
 15. Gershon M.D. Serotonin and neuroprotection in functional bowel disorders / Gershon M.D., Liu M.T. Neurogastroenterol Motil 2007;19(Suppl 2):19-24.
 16. Gershon M.D. The Second Brain: The Scientific Basis of Gut Instinct and a groundbreaking New Understanding of Nervous Disorders of the Stomach and Intestine / Gershon M.D. HarperCollins Publishers; 1999. 1022 p.
 17. Gershon M.D. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders / Gershon M.D., Tack J. Gastroenterology 2007; 132(1):397-414.

Активность пищеварительных ферментов новорожденных как прогностический фактор эффективности грудного вскармливания

Г.А. Пенжоян, Г.Ю. Модель, Г.Ф. Коротько

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края,
г. Краснодар, Российская Федерация

Breast-feeding efficacy prognosis by digestive enzymes activity in newborns

G.A. Penzhoyan, G.Yu. Model', G.F. Korotko

Federal government-financed healthcare institution «Regional hospital No. 2», Ministry of healthcare of Krasnodar Krai, Krasnodar, Russian Federation

Цель исследования. Представить новые данные о стартовом дигестивном потенциале доношенных и недоношенных новорожденных на основании определения содержания ферментов пищеварительных желез в сыворотке крови родильницы и ее ребенка, содержанием его желудка и околоплодных водах.

Материал и методы. Материал получен от 76 родильниц и их новорожденных при доношенной и недоношенной беременности. Гидролазы — амилаза, липаза, пепсиногены I и II — выявляли в сыворотке крови пуповины, венозной крови матери, околоплодных водах и содержанием желудка ребенка.

Aim of investigation. To present to the new data on initial digestive potential of the full-term and premature newborns according to the level of digestive enzymes in serum of the puerperant woman and her child, stomach content of latter and amniotic waters.

Material and methods. Material was received from 76 puerpera and their newborns at the full-term and premature pregnancies. Content of hydrolases: amylase, lipase, pepsinogens-I and II was assessed in blood serum of umbilical cord, venous blood of the mother, amniotic fluid and newborn stomach content. Enzymes were detected by Roche diagnostic kit, pepsinogens — Abbott immunoassay test.

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Контактная информация: Pga05@mail.ru; 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6, корпус 2

Penzhoyan Grigory A. — MD, PhD, professor, chief physician of Regional hospital No. 2 of Ministry of healthcare of Krasnodar Krai, head of the Chair of obstetrics, gynecology and perinatal medicine, Faculty postgraduate education and professional retraining, Kuban State medical university, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: Pga05@mail.ru; 350012, Krasnodar, Krasnykh partizan St., 6, bld 2.

Модель Галина Юрьевна — заместитель главного врача по педиатрии ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края. Контактная информация: galinamodel@yandex.ru; 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6, корпус 2

Model' Galina Yu. — deputy chief physician for pediatric issues, Regional hospital No. 2 of Ministry of healthcare of Krasnodar Krai. Contact information: galinamodel@yandex.ru; 350012, Krasnodar, Krasnykh partizan St., 6, bld 2.

Коротько Геннадий Феодосьевич — доктор биологических наук, профессор, научный консультант ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края. Контактная информация: korotko@rambler.ru.; 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6, корпус 2

Korotko Gennady F. — Dr.Sci.Biol., professor, scientific adviser of Federal state-funded healthcare institution Regional hospital # 2, Ministry of Healthcare of Krasnodar region. Contact information: korotko@rambler.ru; 350012, Krasnodar, Krasnykh partizan St., 6 bld 2.

Поступила: 07.02.2017 / Received: 07.02.2017

Ферменты определяли с использованием наборов фирмы «Roche», пепсиногены — методом иммуноанализа фирмы «Abbott».

Результаты. Дигестивный потенциал по разным ферментным системам формируется у плода в разные сроки, у новорожденного он существенно ниже, чем у матери, у недоношенных детей ниже, чем у родившихся при нормальных сроках гестации. В околоплодных водах, как и в содержимом желудка новорожденного, концентрация пепсиногена II существенно выше, чем концентрация пепсиногена I.

Выводы. Дигестивный потенциал новорожденного в конце гестации обеспечивается его пищеварительными железами и характеризуется наличием гидролаз в околоплодных водах, крови пуповины и содержимом желудка. Этот потенциал является гастроэнтерологическим критерием оценки готовности ребенка к лактотрофии.

Ключевые слова: гидролазы, сыворотка крови, околоплодные воды, содержимое желудка, новорожденные, родильницы, дигестивный потенциал.

Results. Fetal development of different enzyme systems digestive potential develops in different terms, and is significantly lower in the newborn, then in the mother, in premature children it is lower, than in those born often normal gestation term. Pepsinogen II concentration is higher than that of pepsinogen I both in stomach content and amniotic fluid.

Conclusions. Newborn digestive potential at the end of gestation is determined by his/her digestive glands and can be characterized by hydrolases activity in amniotic fluid, umbilical cord blood and stomach content. This potential acts as is gastroenterological criterion for breast-feeding readiness.

Key words: hydrolases, blood serum, amniotic fluid, stomach contents, newborns, puerpera, digestive potential.

Для цитирования: Пенжоян Г.А., Модель Г.Ю., Коротко Г.Ф. Активность пищеварительных ферментов новорожденных как прогностический фактор эффективности грудного вскармливания. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):39-47
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-39-47

For citation: Penzhoyan G.A., Model G.Yu., Korotko G.F. Breast-feeding efficacy prognosis by digestive enzymes activity in newborns. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):39-47
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-39-47

Введение

Естественное грудное вскармливание признано «золотым стандартом» питания младенца со времени его рождения благодаря высокой калорийности, уникальным трофологическим свойствам и составу молока, продуцируемого молочными железами кормящей женщины. Для усвоения его нутриентов вскармливаемым ребенком необходима их структурная ферментная деградация. Ее осуществляют гидролазы пищеварительных желез и тонкой кишки младенца по типу собственного пищеварения [1, 2] с периода новорожденности при лактотрофии, смешанном вскармливании и пожизненном дефинитивном питании макроорганизма. В период грудного вскармливания ребенка в пищеварении принимают участие и гидролазы самого грудного молока, обеспечивая аутолитическое пищеварение [3–5].

В лаборатории, руководимой А.М. Уголевым, открыто индуцированное аутолитическое пищеварение [6, 7] и сделано заключение о его возможном участии в пищеварении на раннем этапе онтогенеза человека при лактотрофии. Технология его реализации состоит в сочетании двух видов пищеварения: собственного и аутолитического [4]. Собственное пищеварение реализуется по типу полостного в желудке и тонкой кишке гидролазами слюны, желудочного, поджелудочного

и кишечного соков, по типу пристеночного (мембранного) и внутриклеточного в тонкой кишке мембраносвязанными кишечными гидролазами на поверхности энтероцитов и в них самих (внутриклеточное пищеварение) [3]. Аутолитическое пищеварение осуществляется путем гидролиза нутриентов грудного молока (и молозива, имеющего более высокую ферментативную активность, чем зрелое молоко) его же ферментами в полостях желудка и тонкой кишки [5, 8].

Фетальные протеиназы и липаза слюнных и желудочных желез, обладающих высокой активностью в период естественной лактотрофии младенца, выполняют роль индукторов, особенно выраженную в липолизе триглицеридов молока в желудке и тонкой кишке по типу аутолитического пищеварения [4], так как способны диффундировать через гидрофобную оболочку липидной глобулы, нарушая ее целостность и высвобождая триглицериды, гидролизующиеся в тонкой кишке липазами молока и панкреатического сока [3]. Протеиназы слюнных, желудочных и поджелудочной желез как эндопептидазы производят начальный протеолиз, который завершают олиго- и дипептидазы тонкой кишки путем пристеночного и внутриклеточного пищеварения. Фетальные ферментативные активности составляют стартовый дигестивный потенциал новорожденного, от которого зависит эффективность его лактотро-

фии, что аргументирует актуальность определения этого потенциала.

Согласно современным представлениям, основными критериями незавершенной по срокам гестации служат: ее ранние сроки (гестационный возраст), сниженная масса тела новорожденного и уменьшение других его акушерских параметров (рост, окружность головы и груди) — акушерский анамнез [9–14]. Они по существу определяют перевод новорожденного с естественной лактотрофии на смешанное питание, главным в котором является увеличение количества нутриентов, получаемых в составе прикорма, без учета фактических возможностей их гидролиза, всасывания и усвоения, о чем судят в основном по динамике массы тела ребенка, регулярности дефекаций, количеству и свойствам кала. Молочные смеси, назначаемые в качестве прикорма, не содержат активных гидролаз, но индуцируют синтез и секрецию ферментов пищеварительными железами ребенка, что имеет адаптационно-компенсаторный механизм. Следовательно, данная технология вскармливания не учитывает гидролитические возможности пищеварительного тракта ребенка, его дигестивный потенциал, от которого зависит эффективность лактотрофии.

Особую актуальность приобретает оценка стартового дигестивного потенциала новорожденного при невозможности обеспечить вскармливание грудным молоком (в том числе при наличии противопоказаний) для индивидуального адекватного подбора оптимального вида смеси. По нашему мнению, он составляет один из трофологических параметров новорожденного, который необходимо учитывать в технологии обеспечения его энтерального питания, прежде всего типа вскармливания.

К информативным параметрам дигестивного потенциала относятся гидролитические ферменты сыворотки пуповинной крови, околоплодных вод и содержимого желудка новорожденного. Данный принципиальный посыл аргументируется результатами анализа ферментов названных биологических жидкостей при доношенной и недоношенной беременности.

Материал и методы исследования

Материал получен от родильниц и их новорожденных при физиологических родах (47) и кесаревом сечении (29) с их предварительного письменного согласия в соответствии с действующим Федеральным законом «Закон об охране здоровья граждан» от 21.11.2011 № 323-ФЗ и решением комитета по этике. Антропометрические данные и акушерский анамнез новорожденных получены в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 921н «Об утверждении Порядка

оказания медицинской помощи по профилю «Неонатология»».

Околоплодные воды (ОВ) у родильниц забирали стерильными шприцами и центрифугировали (10 мин при 3000 об/мин). В супернатанте определяли *пепсиноген I* (ПгI), *пепсиноген II* (ПгII), α -амилазу, липазу. Эти же ферменты и зимогены определяли в *сыворотке венозной крови пуповины* (СКП), *сыворотке крови матери* (СКМ), супернатанте аспирированного *содержимого желудка* (СЖ) новорожденного после его предварительной гомогенизации и центрифугирования (10 мин при 3000 об/мин). СЖ новорожденного является смесью секрета желудочных желез, проглоченных до рождения ОВ и слюны, а также регургитированного в желудок содержимого двенадцатиперстной кишки.

Из 76 родильниц у 36 беременность была доношенной и у 40 — недоношенной. Для определения названных выше гидролитических ферментов в СКП, СКМ, ОВ и СЖ использованы стандартные фирменные наборы реактивов, анализы выполнены на модульной платформе для биохимического и иммунохимического анализов «Cobas-8000» (модуль 702) фирмы «Roche». Методы колориметрические. ПгI и ПгII определяли с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах с использованием набора реактивов фирмы «Abbott» на иммунологическом анализаторе «Architect plus: 2000».

Концентрации ферментов имели большой разброс значений, превосходящий половину среднего значения, их эмпирические распределения не соответствовали нормальному закону, поэтому для описания содержания ферментов использовали медиану, минимальное и максимальное значения, нижнюю и верхнюю квартили. Для анализа различий в двух независимых группах данных применили непараметрические критерии Вальда–Вольфовица, Колмогорова–Смирнова, Манна–Уитни. Статистический анализ данных реализован в среде пакета Statistica 6 [15].

Результаты исследования и их обсуждение

Ферменты сыворотки крови родильниц и сыворотки пуповинной крови новорожденных

Доказано, что содержание гидролаз пищеварительных желез в сыворотке и плазме крови определяется ферментным потенциалом желез—продуцентов соответствующих ферментов, т.е. числом и активностью синтезирующих их glanduloцитов [16]. Как свидетельствуют полученные нами данные (рис. 1–3), в СКМ (родильниц) содержание всех гидролаз существенно выше, чем в СКП. Это отражает неполную сформированность фер-

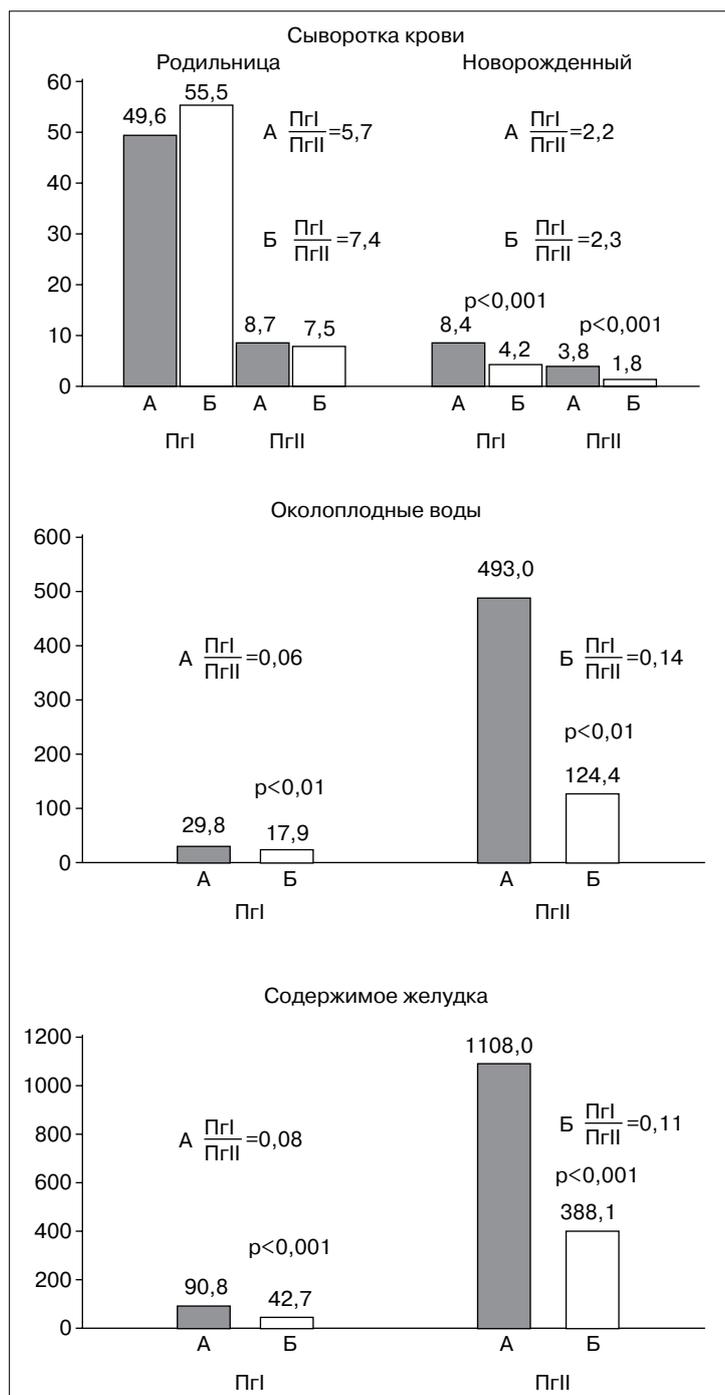


Рис. 1. Содержание (Ме, мкг/л) ПгI и ПгII в сыворотке венозной крови родильницы (мать) и крови пуповины (новорожденный), околоплодных водах и содержимом желудка новорожденного при доношенной (А) и недоношенной (Б) беременности

Fig. 1. PGI and PGIІ venous blood content (IU, mkg/l) puerperant woman (mother) and umbilical cord blood (child), amniotic fluid and newborn stomach content at full-term (A) and premature (B) pregnancy

ментного потенциала пищеварительных желез новорожденных, причем для разных гидролаз стартовый уровень различен, что свидетельствует об асинхронности морфофункционального созре-

вания ферментных систем пищеварительного тракта плода и новорожденного. Так, особенно значительна задержка развития продуцентов пепсиногенов — желез желудка (более выражено ПгI, продуцируемого фундальными железами, — шестикратное различие) и продуцентов α-амилазы — слюнных и поджелудочной желез (при нормальной гестации семикратное различие содержания в СКМ и СКП). Содержание липазы, синтезируемой слюнными, желудочными и поджелудочной железами, в СКП примерно в 3 раза меньше, чем в СКМ, при доношенной и недоношенной беременности. При недоношенной беременности из-за значительного уменьшения содержания α-амилазы и ПгI в СКП различия в их соотношении возросли до 11 раз.

Различий в содержании ферментов в сыворотке крови родильниц, родивших доношенных и недоношенных детей, не установлено.

СКП у недоношенных детей содержала α-амилазу, ПгI и ПгII в более низкой концентрации, чем СКП у доношенных новорожденных.

Выраженное снижение амилитической активности секретов пищеварительных желез у недоношенных новорожденных может стать причиной развития мальдигестии при их смешанном и искусственном вскармливании, так как большинство питательных смесей содержит полисахариды, гидролизуемые α-амилазой. В грудном молоке этого субстрата нет. При недоношенной гестации значительно снижается и без того еще не сформированный потенциал фундоантродуоденальных продуцентов пепсиногенов. В связи с актуальностью гастрального эндопротеолиза казеина молока на ранних этапах лактотрофии снижение пептического потенциала желудка может отразиться на метаболизме протеинов у недоношенных новорожденных с пониженным пептическим потенциалом секреции желудка, т.е. снижение секреции пепсиногенов железами желудка новорожденных чревато мальдигестией казеина молока, поскольку пепсины как эндопептидазы предшествуют гидролизу образованных дипептидов и олигопептидов тонкокишечными пептидазами по типу пристеночного пищеварения.

Недоношенность новорожденных не влияет на содержание липазы в СКП. Это свидетельствует о том, что формирование низкого стартового уровня продукции липазы пищеварительными железами плода происходит в более ранние сроки гестации, чем других учтенных

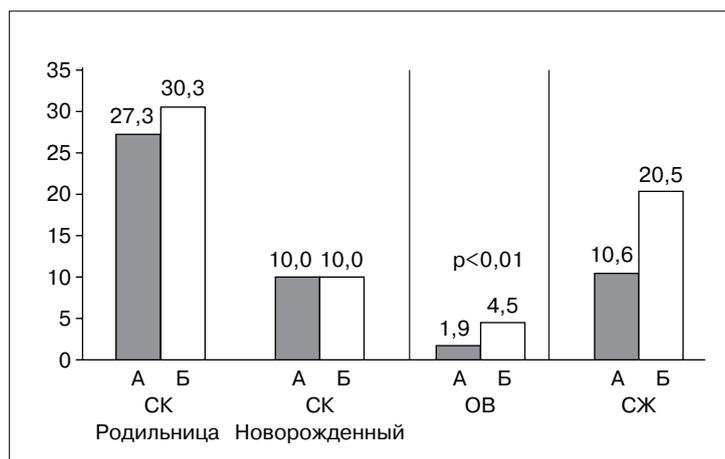


Рис. 2. Содержание (Me, Ед/мл) липазы в СК, ОВ и СЖ новорожденного при доношенной (А) и недоношенной (Б) беременности

Fig. 2. Lipase content (IU, U/ml) in BS, AF and SC of newborn at full-term (A) and premature (B) pregnancy

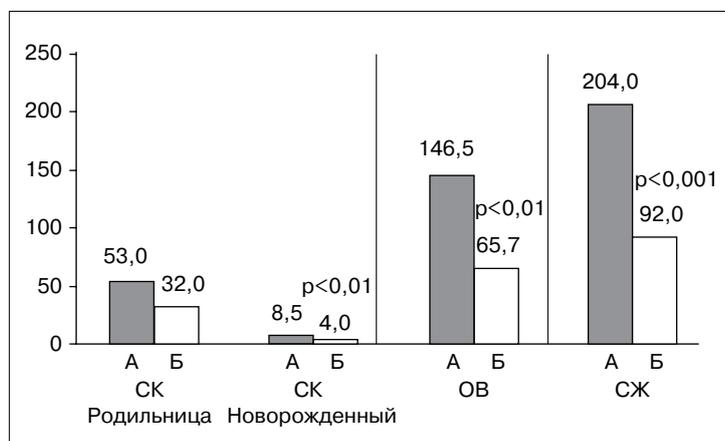


Рис. 3. Содержание α -амилазы (Me, Ед/мл) в СК, ОВ и СЖ новорожденного при доношенной (А) и недоношенной (Б) беременности

Fig. 3. Amylase content (IU, U/ml) in BS, AF and SC of newborn at full-term (A) and premature (B) pregnancy

в исследовании гидролаз, завершаясь к III триместру беременности [3], до сроков гестации, принятых считать недоношенностью. Такая ситуация с липолизом в ранние сроки лактотрофии позволяет констатировать большое значение в ее обеспечении высокой ферментативной, в том числе липолитической, активности молозива и важную роль в липолизе липаз молока в аутолитическом пищеварении по типу индуцированного и тонкокишечного желчезависимого полостного пищеварения [7].

Диагностически важным и ценным представляется определение содержания и соотношения содержания гидролаз в СКМ (при условии нормальных показателей, вне патологии органов пищеварения или принятых за клиническую норму содержания ферментов в сыворотке или плазме крови) и СКП новорожденного. Средними

величинами различия (в размах) ферментного потенциала новорожденного относительно такового матери при нормальном сроке гестации составляет по липазе 3, амилазе 7, ПгI 6, ПгII 2,5–3. При недоношенной беременности эти соотношения по α -амилазе и ПгI возрастают до 11 вследствие сниженной продукции этих ферментов glandулоцитами соответствующих желез.

Не менее выразительны представленные в процентах показатели содержания ферментов в СКП новорожденного от таковых СКМ. По липазе при доношенной и недоношенной гестации – 35,0%, что подтверждает раннее начало формирования липолитической системы плода, на что обращено внимание. СКП имела при доношенной гестации в среднем 14,0% содержания амилазы от такового СКМ, при недоношенной гестации – 9,4%. Эти данные свидетельствуют о позднем формировании амилолитической системы пищеварительных желез и его существенном отставании при недоношенной гестации. Это находит объяснение функциональной гидролитической потребности α -амилазы с введением содержащего полисахариды прикорма, который индуцирует секрецию α -амилазы и липазы [17].

ПгI, дающий активную протеазу при низких значениях pH, не актуален в ранние сроки лактотрофии, и его содержание в СКП при доношенной гестации составляет 15,9% от содержания в СКМ. При недоношенной гестации синтез этого фермента новорожденным в 2 раза ниже – 8,8% от его синтеза желудочными железами матери. При доношенной беременности содержание ПгII в СКП относительно высокое – 36,2% от его содержания в СКМ, при недоношенной гестации существенно ниже – 30,2%. Такие показатели отражают стартовый уровень адаптированности синтеза и секреции данной протеиназы к гидролизу казеина в лактотрофии новорожденных, адаптированность к ней секреции желудочных желез.

Следовательно, преимущество в оценке ферментного потенциала пищеварительных желез новорожденного имеет определение α -амилазы, липазы, ПгI и ПгII в СКП новорожденного и СКМ с вычислением их соотношения, так как принятые ферментные показатели здоровых женщин имеют широкий референсный интервал. Возможно использование рекомендованного как норма для здоровых взрослых людей содержания пепсиногенов в сыворотке крови по «Гастротесту»: ПгI 30–165 мкг/л, ПгII 3–25 мкг/л, но они имеют весьма большой диапазон (референсные интервалы для пепсиногенов). Фактические ферментные показатели родильницы должны соответ-

ствовать рекомендованному как норма диапазону содержания соответствующего фермента в сыворотке крови (с учетом метода его определения). Референсные интервалы для СКМ по липазе 8–70 Ед/л, амилазе 28–100 Ед/л. Полученные нами величины соответствовали названным величинам у родильниц по двум пепсиногенам и другим ферментам. Референсных интервалов для СКП мы в литературе для использованных нами методов не обнаружили.

И, наконец, о соотношении двух пепсиногенов в сыворотке крови, которому придают решающее значение в диагностике заболеваний желудка. У наблюдавшихся нами 36 родильниц с нормальными сроками гестации соотношение медиан двух пепсиногенов (ПгI=49,6/ПгII=8,7 мкг/л) составило 5,7, у их новорожденных (8,45 и 3,80 мкг/л) – 2,2. При недоношенной гестации у родильниц это соотношение было существенно выше за счет большей величины медианы ПгI (55,3/7,55 мкг/л) – 7,3. Соответственно у недоношенных новорожденных соотношение более низких значений двух пепсиногенов – ПгI (4,2) и ПгII (1,85) – было таким же, как при доношенной гестации, – 2,2.

В условиях исходно нарушенного данного соотношения, дигестии и еще не функционирующих регуляторных механизмов постпрандиальной адаптации секреции ферментов пищеварительных желез [18] наблюдаются недостаточности и другие дефекты питания и развития ребенка. Данное состояние можно прогнозировать на основании выявленных гипо- и дисферментемий новорожденных.

Ферменты пищеварительных желез в околоплодных водах

Результаты анализа ОВ подтвердили наличие в них основных гидролитических ферментов пищеварительных желез [3, 19]. Более того, нами впервые в ОВ обнаружены две изоформы пепсиногена – ПгI и ПгII (см. рис. 1), характеризующие синтез и секрецию фундальных (ПгI) и антродуоденальных (ПгII) желез желудка, которые в настоящее время с диагностической целью часто определяют в сыворотке крови человека [20]. Эти же информационные критерии могут иметь пепсиногены ОВ в отношении желез новорожденного.

Содержание ПгII в ОВ почти в 20 раз больше, чем ПгI, и в 74 из 76 порций ОВ концентрация ПгII была выше, чем ПгI. Это служит косвенным свидетельством того, что ПгII является фетальным пепсиногеном, свойства которого существенно отличаются от свойств пепсиногенов и пепсинов взрослого человека: он активен при нейтральных и слабокислых значениях рН и адаптирован к гидролизу казеина [3, 11, 21].

Есть основания рассматривать эти факты как аргумент в пользу в основном фетального проис-

хождения гидролаз, прежде всего пепсиногенов, в ОВ. Об этом же свидетельствуют:

– умеренные статистически значимые корреляционные связи содержания одноименных ферментов в ОВ и СКП: для α -амилазы $r=0,57$, для ПгII $r=0,60$;

– сильная статистически значимая взаимосвязь между четырьмя ферментами ОВ и СЖ, коэффициент канонической корреляции $R_{кан}=0,82$;

– умеренные статистически значимые корреляционные связи содержания гидролаз в ОВ и СКП: для α -амилазы $r=0,63$, для ПгI $r=0,68$, для ПгII $r=0,50$.

Поставщиками гидролаз ОВ в различные периоды гестации являются разные органы, накануне родов – пищеварительные железы плода. Следовательно, их гидролазы информативны об индивидуальной морфофункциональной зрелости пищеварительных желез плода и новорожденно-

го. При недоношенной беременности ОВ содержат все гидролазы, за исключением липазы, в меньшей концентрации, чем при доношенной гестации (почти в 2–3 раза) (см. рис. 1–3), и сниженность ферментативной активности статистически высоко достоверна ($p<0,01$).

Обращает на себя внимание высокая амилолитическая активность ОВ, в 2–3 раза превышающая таковую СКМ и почти в 20 раз – активность СКП доношенного новорожденного. Это объясняется включением в состав ОВ не только (и не столько) инкретированных пищеварительными железами амилазы и уроамилазы, но и амилазы ротовой жидкости (слюны) и рефлюксированного содержимого желудочно-кишечного тракта новорожденного. Этот компонент механизма формирования ферментного состава ОВ нами назван впервые.

О различии механизма происхождения гидролаз пищеварительных желез в системном кровотоке новорожденного, его матери и ОВ свидетельствует высокое содержание в ОВ ПгII, которое, в отличие от сыворотки крови, многократно (!) выше, чем содержание ПгI. Это явление нами обнаружено впервые. В какой-то мере его можно объяснить ранним созреванием у плода продуцентов тонкокишечных ферментов [22], а ПгII продуцируется в основном пилорическими и дуоденальными, а не фундальными желудочными железами, что и объясняет достаточно высокое содержание данного изофермента в ОВ и при недоношенной гестации. Не исключено попадание в ОВ и регургитированного содержимого желудка, т.е. в результате дуоденогастроэзофагоорального рефлюкса, который у новорожденных возникает достаточно часто [23], и в содержимом желудка новорожденных нами выявлено более высокое содержание ПгII, чем ПгI.

Проведен анализ зависимости содержания гидролитических ферментов и пепсиногенов в ОВ

от задержки внутриутробного развития плода. Среди 36 доношенных новорожденных у 5 выявлены признаки задержки развития и достаточной четкая тенденция к уменьшению содержания в ОВ липазы, α -амилазы, ПгI и особенно ПгII (в среднем на 17%).

Высокая гидролитическая активность ОВ и попадание их большого объема в пищеварительный тракт посредством глотания, дыхания и всасывания позволяют сделать заключение, что гидролазы ОВ принимают участие в аутолизе нутриентов, обеспечивая тем самым амниотрофию энтероцитов [19, 24, 25].

Ферменты содержимого желудка

Задачи настоящего исследования и его результаты послужили основанием для одновременного параллельного исследования ферментов СЖ новорожденных, которое формируется несколькими пищеварительными железами. Результаты этого исследования приведены на рис. 1–3.

Обращают на себя внимание, во-первых, высокое содержание амилазы и пепсиногенов, особенно ПгII, в извлеченной из желудка жидкости; во-вторых, большая концентрация ПгII, чем ПгI, во всех 76 порциях СЖ, как и в ОВ, что отмечено выше как открытое нами явление; в-третьих, принципиальное сходство по направленности сдвигов концентрации или активности ферментов в СЖ и ОВ — снижение при недоношенной беременности. Это выше интерпретировано нами как результат дуоденогастральной регургитации в пищевод, из него — в полости рта и амниона и является открытием еще одного важного физиологического пути происхождения в ОВ высокой концентрации гидролаз пищеварительных желез.

Высокая ферментативная активность содержимого желудочно-кишечного тракта, обеспечиваемая фетальными ферментами пищеварительных желез и энтероцитов, участвует в реализации полостного, пристеночного и внутриклеточного пищеварения плода, в том числе его амниотрофии.

Высоко статистически значимое уменьшение содержания ферментов в желудке недоношенных новорожденных является результатом сниженной секреторной активности glanduloцитов желез двенадцатиперстной кишки, антрального и фундального отделов желудка, слюнных желез, их морфофункциональной незрелости.

Научная новизна и практическая значимость

Созревание продуцентов разных гидролаз у плода происходит гетерохронно. Раньше других созревают железы тонкой кишки, затем — железы (слюнные и желудочные), синтезирующие липазу как наиболее функционально значимую (актуаль-

ную) в лактотрофии в роли индуктора липолиза и самого липолиза в пищеварительном тракте грудного ребенка [3, 4, 17]. Это обеспечивает наличие в СЖ пепсиногенов, особенно ПгII.

Важным механизмом происхождения гидролаз в ОВ является оральное выведение в них содержимого полости рта, желудка и тонкой кишки, в том числе ферментов слюнных, желудочных, поджелудочной и дуоденальных желез.

Слюнные и желудочные железы продуцируют фетальные протеазы. Первые важны в продукции индукторов желудочных и поджелудочных фетальных протеаз.

Фетальными желудочными протеазами являются иммуноидентифицируемые ПгII и ПгI новорожденных. ПгII в ОВ и СЖ новорожденного, в отличие от желудочного сока и сыворотки крови здорового человека, содержится в концентрации, во много раз превышающей таковую ПгI, концентрация которого в сыворотке крови здоровых взрослых превышает содержание ПгII в 2–3 раза [20]. Высокая продукция железами двенадцатиперстной кишки и желудка новорожденного ПгII, способного с большой скоростью гидролизовать казеин, имеет важное адаптивное значение в лактотрофии грудного ребенка, принципиально важен в естественном вскармливании новорожденного.

Относительно небольшая выборка не позволяет определить величины, которые можно рекомендовать в качестве нормы или референсного интервала. В целом же три фермента — α -амилаза, ПгI и ПгII — следует признать информативными в СКП, ОВ и СЖ новорожденных об их стартовом ферментном потенциале пищеварительных желез, сниженном при недоношенной беременности (или по иным причинам). В этом плане ферменты трех биологических жидкостей не имеют существенных различий, но ферменты СКП в сравнении с таковыми СКМ имеют особый интерес, а ферменты ОВ имеют разные источники и механизмы происхождения, выступают как интегральный показатель дигестивного ферментного потенциала пищеварительного тракта новорожденного.

Заключение

Низкая секреторная активность пищеварительных желез плода и, следовательно, новорожденного, ферменты которых обеспечивают их собственное полостное пищеварение, недостаточная для эффективной дигестии, что объясняет актуальность участия в ней аутолитического пищеварения посредством ферментов молозива, обладающего высокой ферментативной активностью, и в дальнейшем — ферментов зрелого грудного молока [3, 5]. Справедливо утверждается многофакторная, в том числе дигестивная, актуальность естественного вскармливания ребенка и прогнозирования

его эффективности, а также возможной коррекции по результатам исследования ферментативной активности полученных в родах СКП и ОВ.

Определение гидролитических ферментов СКП и СЖ новорожденных, ОВ и их изменения при неполных сроках гестации позволяют сделать заключение об их происхождении и диагностической информативности в оценке дигестивного потенциала новорожденного и по ее результатам

определить тактику естественного и смешанного вскармливания, обоснование их коррекции и технологии в зависимости от установленной потенциальной недостаточности пищеварения новорожденного. В связи с этим перспективно внесение определения данного функционального гастроэнтерологического потенциала в число параметров плода и новорожденного.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. *Коротко Г.Ф.* Физиология системы пищеварения. Краснодар. Изд. ООО БК «Группа Б»; 2009. 608 с. [Korotko G.F. Physiology of digestive system. Krasnodar. Edition ООО БК «Group B»; 2009. 608 p.]
2. *Коротко Г.Ф.* Система пищеварения и типы питания в онтогенезе. Краснодар: Традиция; 2014. 176 с. [Korotko G.F. Digestive system and nutrition types in ontogenesis. Krasnodar: Tradition; 2014. 176 p.]
3. *Коротко Г.Ф.* Питание и пищеварение на ранних этапах онтогенеза человека. Краснодар: Традиция; 2016. 88 с. [Korotko G.F. Nutrition and digestion at earlier stages of ontogenesis. Krasnodar: Tradition; 2016. 88 p.]
4. *Коротко Г.Ф.* Типы пищеварения при грудном вскармливании детей: возвращение к проблеме. *Вопр пит* 2016; 1:19-28 [Korotko G.F. Children digestive types at breast feeding. Return to the problem. *Vopr pit* 2016; 1:19-28].
5. *Коротко Г.Ф., Мирзакаримов У.М.* О гидролазах грудного молока. *Вестн интенсивн тер* 2014; 5:75-80 [Korotko G.F., Mirzakarimov U.M. Breast milk hydrolases. *Vestn intensivn ter* 2014; 5:75-80].
6. *Уголев А.М.* Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма. Л.: Наука; 1985. 544 с. [Ugolev A.M. Evolution of digestion and principles of functions evolution. Elements of modern functionalism. L.: Nauka; 1985. 544 p.]
7. *Уголев А.М., Цветкова В.А.* Индуцированный аутолиз как важный механизм начальных стадий пищеварения в естественных условиях. *Физиол журн СССР* 1984; 70:1542-50 [Ugolev A.M., Tzvetkova V.A. Induced autolysis as an important mechanism of initial digestion stages in natural conditions. *Physiol J USSR* 1984; 70:1542-50].
8. *Конь И.Я.* Современные представления о строении, физиологической роли и значении в питании детей основных пищевых веществ. В кн.: *Детское питание: Рук-во для врачей / Тутелян В.А., Конь И.Я.* (ред.). Ч. I, гл. 4. М.: МИА; 2009. С. 51-201 [Kon' I. Ya. Modern conceptions about structure, physiological role and importance of main nutrition substances in children feeding. In: *Pediatric nutrition: Manual for physicians. Tutelyan V.A., Kon' I Ya.* (ed.). Part 4. I, chapter 4. М.: МИА; 2009. P. 51-201].
9. *Адамкин Д.Х.* Стратегия питания младенцев с очень низкой массой тела при рождении: Пер. с англ. / Под ред. *Е.Н. Байбариной.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 77 с. [Adamkin D.X. Feeding strategy of infants with very low-birth-weight. English transl./ *Ye.N. Baybarina* (ed.). М.: GEOTAR-Media; 2013. 77 p.]
10. *Володин Н.Н.* (гл. ред.). Неонатология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 848 с. [Volodin N.N. (editor-in-chief). *Neonatology: National manual.* М.: GEOTAR-Media; 2007. 848 p.]
11. *Конь И.Я.* Основы естественного вскармливания детей первого года жизни. В кн.: *Тутелян В.А., Конь И.Я.* Детское питание: Рук-во для врачей. Ч. II, гл. 1. М.: МИА; 2009. С. 277-339 [Kon' I.Ya. Principles of the first year infant natural feeding. In: *Tutelyan V.A., Kon' I.Ya.* Pediatric nutrition: Manual for physicians. Part II, chapter 1. М.: МИА; 2009. P. 227-339].
12. *Тутелян В.А., Конь И.Я.* (ред.). Детское питание: Рук-во для врачей. М.: МИА; 2009. 952 с. [Tutelyan V.A., Kon' I.Ya. (ed.). *Pediatric nutrition: Manual for physicians.* М.: МИА; 2009. 952 p.]
13. *Шабалов Н.П.* (гл. ред.). Неонатология. В 2-х т. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2006. 344 с. [Shabalov N.P. (chief ed.). *Neonatology.* Two-volume set, 4 ed. М.: MEDpress-inform; 2006. 344 p.]
14. *Ширина Л.И., Мазо В.К.* Система пищеварения ребенка, ее созревание. В кн.: *Тутелян В.А., Конь И.Я.* (ред.). Детское питание: Рук-во для врачей. Ч. I, гл. 3. М.: МИА; 2009. С. 25-50 [Shirina L.I., Mazo V.K. Child digestive system and its aging. In: *Tutelyan V.A. Kon' I.Ya.* (eds.). *Pediatric nutrition: Manual for physicians. Part I, chapter 3.* М.: МИА; 2009. P. 25-30].
15. *Халафян А.А.* STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей: Учебник. М.: Бином; 2010. 496 с. [Khalaphyan A. A. STATISTICA 6. *Mathematic statistics with elements of probability theory: Textbook.* М.: Binom; 2010. 496 p.]
16. *Коротко Г.Ф.* Ферменты пищеварительных желез в крови (очерки о ферментном гомеостазе). Ташкент: Медицина; 1983. 212 с. [Korotko G.F. *Digestive gland enzymes in blood (essays on enzyme homeostasis).* Tashkent: Medicine; 1983. 212 p.]
17. *Харькова Р.М.* Особенности функции пищеварения у детей первого года жизни при различном вскармливании. *Вопросы питания и воспитания детей* 1968. С. 17-27 [Kharkova R.M. Peculiarities of digestion function in 1-year children at different feeding types. *Voprosy pitaniya i vospitaniya detey* 1968. P. 17-27].
18. *Коротко Г.Ф., Кадиров А.Н.* Формирование обратного торможения панкреатической секреции в онтогенезе. *Физиол журн СССР* 1990; 76(4):502-8 [Korotko G.F., Kadirov A.N. Development of pancreatic feedback inhibition in ontogenesis. *Physiol zh USSR* 1990; 76(4):502-8].
19. *Колодкина Е.В., Камакин Н.Ф.* Гомеостаз инкретируемых ферментов у женщин при беременности и в период грудного вскармливания. Киров: Кировская ГМА; 2008. 156 с. [Kolodkina Ye.V., Kamakin N.F. Homeostasis of increted enzymes in pregnancy and breast-feeding. Kirov: Kirov SMA; 2008. 156 p.]
20. *Молчанова А.Р., Сорокина Н.Н., Руковишников М.Ю.* Диагностическая значимость комплексного лабораторного исследования пепсиногенов. Новосибирск: Вектор

- Бест; 2010. 56, № 2. С. 7-10 [Molchanova A.R., Sorokina N.N., Rukovichnikov M.Yu. Diagnostics significance of complex laboratory pepsinogen testing. Novosibirsk: Vector-Best; 2010. V. 56, N 2. P. 7-10].
21. Коротко Г.Ф. Деятельность органов пищеварения и ее особенности при физиологической беременности. В кн.: Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов пищеварения и крови у беременных. М.: Триада X; 1997. С. 5-36 [Korotko G.F. Digestive organ activity and its peculiarities in physiological pregnancy. In: Shekhtman M.M., Burduli G.M. Hematological and digestive diseases in pregnancy. M.: Triada X; 1997. P. 5-36].
22. Кулик В.П., Шалыгина Н.Б. Морфология тонкой кишки: Рук-во по физиологии. Л.: Наука; 1977. С. 5-81 [Kulik V.P., Shalygina N.B. Small intestinal morphology: manual in physiology. L.: Science; 1977. P/ 5-81].
23. Баранов А.И., Климанская Г.В., Римарчук Г.В. Детская гастроэнтерология. М.; 2003. 1029 с. [Baranov A.I., Klimanskaya G.V., Rimarchuk G.V. Pediatric gastroenterology. M.; 2003. 1029 p.].
24. Аршавский И.А., Немец М.П. О смене типов питания и пищеварения в онтогенезе. Успехи физиол наук 1996; 27(1):109-29 [Arshavsky I.A., Nemets M.P. Changing of nutrition types and digestion in ontogenesis. Uspekhi fiziol nauk 1996; 27(1):109-29].
25. Закс М.Г., Никитин В.Н. Онтогенез пищеварительной функции. В кн. Возрастная физиология: Рук-во по физиологии. Л.: Наука; 1975. С. 263-312 [Zaks M.G., Nikitin V.N. Digestive function ontogenesis. In.: Physiology of aging: Manual in physiology. L.: Nauka; 1975. P. 263-312].

Принципы диуретической терапии при лечении больных циррозом печени

А.И. Дядык, Т.Е. Куглер, И.С. Маловичко, Н.Ф. Яровая, И.В. Ракитская

Кафедра терапии ФИПО «Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького», г. Донецк

Principles of diuretic therapy at liver cirrhosis

A.I. Dyadyk, T.Ye. Kugler, I.S. Malovichko, N.F. Yarovaya, I.V. Rakitskaya

Chair of internal diseases, faculty of internship training and postgraduate education, Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

Цель обзора. Представить основные положения лечебной тактики, используемой при отеочном синдроме (асцит, гидроторакс, периферические отеки) у больных циррозом печени (ЦП).

Основные положения. ЦП в большинстве случаев диагностируют на стадии декомпенсации, когда ведущим синдромом является портальная гипертензия. Отечный синдром — наиболее частое проявление портальной гипертензии, ассоциирующееся с заметным ухудшением качества жизни, риском развития спонтанных бактериальных инфекций, гепаторенального синдрома и неблагоприятным прогнозом. Важное место среди мероприятий, направленных на устранение отеочного синдрома и профилактику его рецидивов, занимает диуретическая терапия. Необходимо ориентироваться в спектре осложнений, обусловленных диуретиками (нарушение гемодинамики, электролитного баланса и кислотно-основного состояния), что позволит прогнозировать возможность их развития, своевремен-

Aim of review. To present the key points of medical approach for treatment of edema syndrome (ascites, hydrothorax, dependent edema) at liver cirrhosis (LC).

Key points. Most commonly LC is diagnosed at decompensated stage when portal hypertension becomes the leading syndrome. Generalized edema is the most common manifestation of portal hypertension which is associated with significant decrease in life quality, high risk of spontaneous bacterial complications, hepatorenal syndrome and poor prognosis. Diuretics play important role in the treatment of edema and prevention of relapses. The doctor should be aware of diuretic-related complications spectrum (hemodynamic, electrolytic, acid-base metabolism disorders) that will provide timely diagnostics and elimination and consequently, increase in treatment efficacy.

Conclusion. Therapeutic approach for edema syndrome at LC should be based on series of fundamental steps: edema pathophysiology understanding; comprehensive investigation of patients; assessment of edema

Дядык Александр Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующий кафедрой терапии ФИПО ДНМУ

Dyadyk Alexander I. — MD, PhD, professor, honored scientist and engineer of Ukraine, head of the chair of internal diseases, faculty of internship training and postgraduate education, Gorky Donetsk National Medical University

Маловичко Ирина Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ФИПО ДНМУ

Malovichko Irina S. — MD, lecturer, chair of internal diseases, faculty of internship training and postgraduate education, Gorky Donetsk National Medical University

Яровая Наталья Федоровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ФИПО ДНМУ

Yarovaya Natalya F. — MD, lecturer, chair of internal diseases, faculty of internship training and postgraduate education, Gorky Donetsk National Medical University

Ракитская Ирина Валерьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии ФИПО ДНМУ

Rakitskaya Irina V. — MD, assistant-professor, chair of internal diseases, faculty of internship training and postgraduate education, Gorky Donetsk National Medical University

Куглер Татьяна Евгеньевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии ФИПО ДНМУ. Контактная информация: kugler2@mail.ru

Kugler Tatyana Ye. — MD, assistant-professor, chair of internal diseases, faculty of internship training and postgraduate education, Gorky Donetsk National Medical University. Contact information: kugler2@mail.ru; 83003, Donetsk, Ilyicha Ave. 16

Поступила: 02.05.2017 / Received: 02.05.2017

но диагностировать и устранить, а следовательно, повысить эффективность лечения.

Заключение. Лечебная тактика при развитии отечного синдрома у больных ЦП должна базироваться на ряде фундаментальных подходов, включающих: понимание патофизиологии отечного синдрома; полноценное обследование больных; оценку тяжести отечного синдрома (в частности, асцита) и наличия осложнений; учет фармакологических характеристик диуретиков, их взаимодействия и побочных эффектов; применение альбумина или плазмозаместителей, вазоконстрикторов, проведение при необходимости трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и трансплантации печени.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, асцит, отеки, диуретики, гепаторенальный синдром.

severity and presence of complications; awareness of pharmacological features of diuretic drugs, their interaction and side effects; albumin or plasma substitutes administration, use of vasoconstrictors, transjugular intrahepatic portosystemic shunting and liver transplantation when required.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, ascites, edema, diuretics, hepatorenal syndrome.

Для цитирования: Дядык А.И., Куглер Т.Е., Маловичко И.С., Яровая Н.Ф., Ракитская И.В. Принципы диуретической терапии при лечении больных циррозом печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):48-56
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-48-56

For citation: Dyadyk A.I., Kugler T.Ye., Malovichko I.S., Yarovaya N.F., Rakitskaya I.V. Principles of diuretic therapy at liver cirrhosis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):48-56
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-48-56

Цирроз печени (ЦП) — хроническое полиэтиологическое необратимое повреждение печени, характеризующееся нарастающим фиброзом, перестройкой нормальной структуры паренхимы печени с формированием узлов регенерации в виде ложных долек и проявляющееся развитием портальной гипертензии, отечного синдрома и печеночно-клеточной недостаточности [1, 2]. Истинная распространенность ЦП недостаточно изучена. Очевидно, в большинстве случаев ЦП диагностируют на поздних стадиях поражения печени, т.е. на стадии декомпенсации. В экономически развитых странах ЦП входит в число шести основных причин смерти пациентов в возрасте 35–60 лет, а частота его развития, по разным данным, колеблется от 14 до 30 случаев на 100 000 населения [2, 3].

Портальная гипертензия. Ведущее проявление ЦП — *портальная гипертензия* (ПГ), частота развития которой приближается к 100%. ПГ ассоциируется с формированием portoкавальных шунтов (варикозное расширение вен пищевода и желудка, а также геморроидальных и подкожных вен околопупочной области), развитием отечного синдрома и многочисленных осложнений: кровотечения из анастомозов, спонтанных бактериальных инфекций, *гепаторенального синдрома* (ГРС), печеночной энцефалопатии) [1–3]. ПГ характеризуется увеличением градиента давления между портальным и кавальным венозными бассейнами. Клинически значимым считается уровень печеночного венозного градиента давления

10 мм рт. ст. и выше, когда развивается интенсивная коллатеральная циркуляция вследствие расширения коллатеральных вен с формированием множественных портосистемных шунтов [1].

Основным фактором, обуславливающим развитие ПГ при ЦП, является повышение сопротивления току крови в печени. Диффузный фиброз печени, нодулярная перестройка ее паренхимы, капилляризация синусоидов, наличие микротромбов во внутрипеченочной сосудистой сети приводят к дисфункции *синусоидальных эндотелиальных клеток* (СЭК), в норме продуцирующих вазоактивные субстанции, регулирующие синусоидальную резистентность. К ним относятся вазодилататорные агенты — оксид азота, простагландин E₂ и вазоконстрикторные — эндотелин-1, ангиотензин II, лейкотриены и норадреналин. Дисфункция СЭК ведет к повышению продукции вазоконстрикторов, чувствительности к ним и снижению уровня вазодилататоров. Конечным результатом этих процессов является нарушение синусоидальной релаксации с развитием вазоконстрикции во внутрипеченочной сосудистой сети [1].

Отечный синдром (асцит, гидроторакс, периферические отеки). Отечный синдром, развивающийся при ЦП, характеризуется наличием как асцита и гидроторакса, так и периферических отеков. Отечный синдром — наиболее частое проявление ЦП, ассоциирующееся с заметным ухудшением качества жизни больных, риском развития спонтанных бактериальных инфекций, ГРС и неблагоприятным прогнозом, т.е. существенным

снижением выживаемости больных. Асцит нередко является первым клиническим симптомом ЦП. Приблизительно у 50% больных компенсированным ЦП в течение 10 лет развивается асцит [3–8].

Прогностически неблагоприятные факторы, влияющие на выживаемость, — пожилой возраст, развитие гипонатриемии и ГРС [4]. Осложнения, развивающиеся у больных с асцитом, включают: спонтанный бактериальный перитонит, при котором летальность составляет 50–80%; спонтанную бактериальную эмпиему плевры; уменьшение *сердечного выброса* (СВ); высокое стояние диафрагмы с развитием гиповентиляции, ателектаза легких и риском возникновения легочной инфекции; снижение аппетита, абдоминальную боль и боль в спине; косметические проблемы.

Изложенное выше аргументирует необходимость проведения мероприятий, направленных на устранение отечного синдрома и профилактику его рецидивов, среди которых важное место отводится *диуретической терапии* (ДТ). Подходы к ее проведению должны базироваться на понимании патофизиологии отечного синдрома при ЦП, его осложнений (в частности, гипонатриемии и ГРС) и фармакологических параметрах используемых диуретических средств [4, 9–13].

Патофизиология отечного синдрома при ЦП. В течение длительного времени активно обсуждаются механизмы формирования отечного синдрома при ЦП. Так, согласно *теории «недостаточного наполнения» («under fill») циркуляции*, почечная ретенция натрия и воды является результатом гиповолемии с последующей стимуляцией продукции альдостерона. Вместе с тем у больных компенсированным ЦП нередко развивается гиперволемия вследствие нарушения экскреции натрия и воды, что послужило основанием для создания *теории «переполнения» («overfill») циркуляции*. Согласно этой теории, неустановленный механизм, индуцированный ПГ, ведет к первоначальной почечной ретенции натрия и воды и формированию отечного синдрома. Однако в такой ситуации почечная ретенция натрия и воды с развитием гиперволемии должна ассоциироваться со сниженными уровнями ренина, альдостерона, норадреналина и вазопрессина. Между тем уровни этих гормонов по мере перехода ЦП из компенсированного состояния (отсутствие отечного синдрома) в декомпенсированное (его наличие) неуклонно повышаются.

Таким образом, *теория «переполнения» («overfill») циркуляции* также не в состоянии объяснить весь спектр механизмов почечной ретенции натрия и воды у больных декомпенсированным ЦП. Недавно предложенная *теория «системной артериальной вазодилатации»* достаточно аргументированно объясняет особенности гемодинамических и нейрогуморальных процессов, приводящих к формированию отеков

при декомпенсированном ЦП. Согласно этой теории, при декомпенсированном ЦП развивается *системная артериальная вазодилатация* (СAB), обуславливающая снижение *эффективного артериального объема крови* (ЭАОК) с активацией нейрогуморальных систем. Предполагают, что развитию СAB, а следовательно и снижению ЭАОК, предшествует вазодилатация в спланхнической циркуляции с участием ряда медиаторов, включающих субстанцию Р, вазоактивный интестинальный пептид, эндотоксин, глюкагон, оксид азота, которому отводится ведущая роль.

Как показано на рис. 1, ПГ индуцирует комплекс патофизиологических процессов, результатом которых является вазодилатация спланхнических артерий, ведущая к уменьшению ЭАОК. Нейрогуморальные и почечные механизмы, регулирующие метаболизм натрия и воды, ассоциируются с увеличением венозного объема крови и ЭАОК, который, однако, не достигает нормального уровня. В результате повышения венозного давления увеличивается капиллярное гидростатическое давление, что приводит к трансудации жидкости в интерстициальное пространство [10, 14].

Стандартное обследование больных ЦП с отечным синдромом. Стандартное обследование больного должно включать: физикальное обследование, общеклиническое исследование крови и мочи, проведение функциональных печеночных и почечных проб, определение количества общего белка, его фракций и электролитов крови, проведение абдоминального *ультразвукового исследования* (УЗИ), фиброгастроуденоскопии и парцентеза с полноценным исследованием асцитической жидкости (цитоз, бактериологическое исследование, уровни белка, альбумина, глюкозы, соотношение уровней альбумина в асцитической жидкости и сыворотке крови).

Общие требования к проведению диуретической терапии у больных ЦП с отечным синдромом

- Лечебная тактика должна включать ограничение потребления поваренной соли (3–6 г/сут) и исключение приема алкоголя.
- Проведение ДТ показано «стабильным» больным, т.е. при отсутствии варикозных кровотечений и бактериальной инфекции.
- В начале ДТ следует применять минимальные эффективные дозы диуретиков.
- При необходимости показано титрование дозировок диуретиков с постепенным их повышением до достижения клинического эффекта.
- Интенсивность ДТ должна определяться динамикой диуреза и *массы тела* (МТ). При асците и отсутствии периферических отеков ежедневное уменьшение МТ не должно превышать 0,5 кг, при их наличии — не более 1 кг. При такой

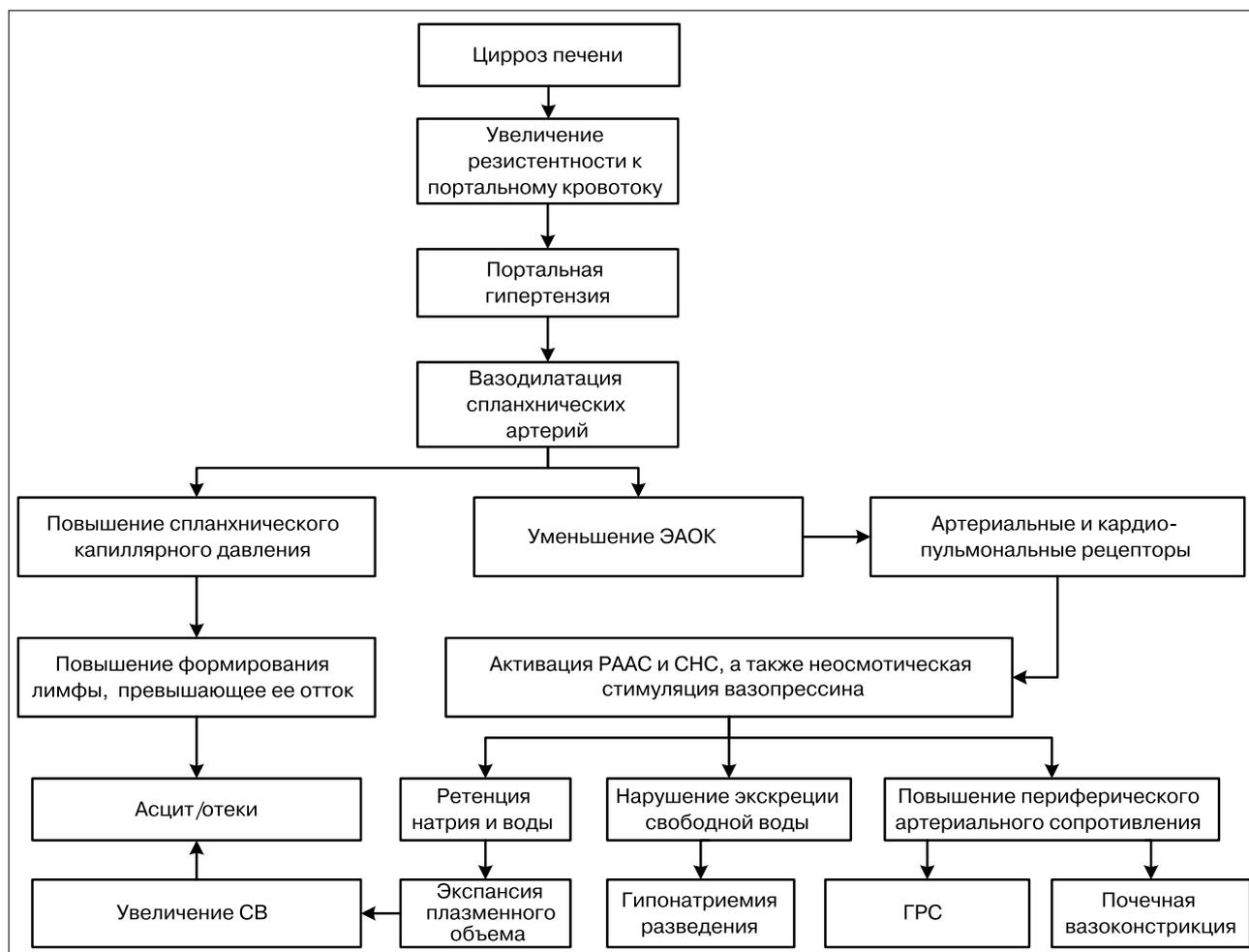


Рис. Патогенез отеочного синдрома при декомпенсированном ЦП [10, 14]

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СНС – симпатическая нервная система

Fig. Edema syndrome pathogenesis at decompensated LC [10, 14]. RAAS - renin-angiotensin-aldosterone system, SNS - sympathetic nervous system

динамике МТ снижается риск развития циркуляторных нарушений.

• При проведении ДТ необходим строгий контроль артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровня электролитов крови (прежде всего Na^+ , K^+ и Mg^{2+}), креатинина сыворотки крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а в ряде случаев – гормонов (ангиотензина II, альдостерона и вазопрессина). При развитии/наличии диуретической резистентности показано определение почечной экскреции натрия.

• Быстрое прекращение ДТ сопряжено с риском развития синдрома «рикошета» («отскока») и рецидива отеочного синдрома.

• Неприемлемо применение калийсберегающих диуретиков (КСД) при развитии ГРС.

• Петлевые (ПД) и тиазидовые (ТД) диуретики следует отменять при гипокалиемии (уровень калия менее 3,0 мэкв/л), а КСД – при гиперкалиемии (уровень калия более 5,5 мэкв/л).

• Малоприемлемо применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов ангиотензина II (АРАГII) в связи с высоким риском развития артериальной

Таблица 1

Определение степени тяжести асцита

Степень тяжести	Диагностические критерии
1-я	Минимальный асцит, выявляемый только при УЗИ
2-я	Умеренный асцит, устанавливаемый при УЗИ и физикальном обследовании
3-я	Большой (напряженный) асцит с выраженным увеличением живота

гипотензии (особенно при их комбинации с диуретиками).

Лечебная тактика при отечном синдроме у больных с ЦП должна определяться как тяжестью асцита, так и наличием или отсутствием периферических отеков. В табл. 1 дана характеристика асцита по степени тяжести. Кроме того, выделяют **резистентный (рефрактерный) асцит**.

Лечение должно быть направлено на достижение негативного баланса натрия путем уменьшения его потребления до 120 ммоль/сут (4,6–6,9 г поваренной соли) и применения диуретиков. При этом нет необходимости в строгом ограничении потребления жидкости и соблюдении постельного режима.

Диуретическая терапия. Понимание изменений фармакокинетики и фармакодинамики диуретиков при различных клинических ситуациях является ключевым моментом в достижении оптимального диуретического эффекта. Так, у больных с почечной недостаточностью нарушение диуретического ответа связано с фармакокинетическими проблемами. У больных с хронической сердечной недостаточностью и ЦП сниженный диуретический ответ, наоборот, обусловлен нарушениями фармакодинамики диуретиков, а у пациентов с нефротическим синдромом — нарушениями как фармакокинетики, так и фармакодинамики [15–20].

Осложнения диуретической терапии. Применение диуретиков сопряжено с риском развития побочных эффектов, характер которых зависит от класса диуретиков, их дозировок, продолжительности использования, функционального состояния печени и почек, возраста пациентов, наличия сопутствующих заболеваний, взаимодействия с другими препаратами. Важно ориентироваться в спектре осложнений ДТ, что позволит прогнозировать возможность их развития, своевременно диагностировать и устранить, а следовательно, повысить эффективность лечения [17–19, 21, 22]. Среди осложнений лечения диуретиками, способных влиять не только на эффективность ДТ, но также на выживаемость больных с ЦП и отечным синдромом, выделяют нарушения гемодинамики, электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

Нарушение гемодинамики. Применение ПД и в меньшей мере ТД (и особенно их комбинации) сопряжено с риском существенного уменьшения экстрацеллюлярного объема жидкости, в частности ЭАОК, что ведет к активации РААС и СНС, а следовательно, к нарушению перфузии жизненно важных органов, в том числе почек. При этом возможно развитие почечной дисфункции, а в случае наличия ЦП — ГРС. Кроме того, у больных с ЦП нередко развивается артериальная гипотензия (в частности, ортостатическая). Риск возникновения таких осложнений повышен при использовании высоких дозировок ПД,

а также при их сочетании с ТД. В связи с этим при проведении ДТ необходим строгий контроль АД (в том числе в вертикальном положении), ЧСС, уровня креатинина сыворотки и СКФ [19, 19, 23].

Гипокалиемия. Применение диуретиков, действующих проксимальнее собирательных трубочек, ассоциируется с развитием гипокалиемии, степень выраженности которой зависит от класса диуретиков, их дозировок и продолжительности применения. При тяжелой гипокалиемии (уровни сывороточного калия ниже 3 мэкв/л) требуется ее немедленная коррекция, так как она ассоциируется с риском развития опасных для жизни вентрикулярных аритмий и рабдомиолиза. Риск развития гипокалиемии снижается при ограничении содержания поваренной соли в пище [17–19].

Гиперкалиемия. Лечение диуретиками, действующими на уровне собирательных трубочек, ассоциируется с риском развития гиперкалиемии, который повышается при применении КСД в комбинации с иАПФ или АРАГII либо при почечной недостаточности. Наличие ГРС у больных ЦП также существенно повышает риск развития гиперкалиемии [18, 20].

Гипонатриемия. Применение некалийсберегающих диуретиков, прежде всего ТД и в меньшей мере ПД, может осложниться развитием гипонатриемии [17, 24, 25]. Гипонатриемия часто развивается при декомпенсированном ЦП вследствие неосмотической активации секреции вазопрессина, в результате чего формируется диспропорциональная ретенция воды относительно натрия. Характер клинических проявлений гипонатриемии зависит от ее выраженности. При легкой гипонатриемии (уровень натрия сыворотки 125–135 ммоль/л) выявляют неврологические расстройства, включающие нарушение внимания и координации. Тяжелая гипонатриемия (уровень натрия сыворотки ниже 120–125 ммоль/л) характеризуется возникновением припадков, апopleктических ударов, комы, рабдомиолиза. Развитие гипонатриемии при ЦП ассоциируется со снижением выживаемости.

Нарушение кислотно-основного состояния. Применение ПД и ТД у больных декомпенсированным ЦП может приводить к развитию метаболического алкалоза, что сопряжено с риском развития печеночной комы вследствие поступления аммония в головной мозг. Кроме того, при метаболическом алкалозе снижается диуретический эффект ПД и ТД, а следовательно, повышается риск развития диуретической резистентности. В то же время применение ингибиторов карбоангидразы и КСД ассоциируется с развитием метаболического ацидоза [17, 18]. Эффект ацетазоламида (диамокс, диакарб) обусловлен ингибированием фермента карбоангидразы, играющего главную роль в реабсорбции бикарбоната в прок-

симальных канальцах. Под его влиянием развивается метаболический ацидоз вследствие нарушения реабсорбции бикарбоната. Способность ацетазоламида вызывать метаболический ацидоз находит применение в лечении метаболического алкалоза, развивающегося в случае применения ПД и ТД при лечении больных декомпенсированным ЦП [17–19].

Лечебная тактика при минимальном и умеренном асците. В клинической практике используют два подхода к первоначальному назначению диуретиков больным с минимальным и умеренным асцитом (1-я и 2-я степени тяжести) при сохранной функции почек (нормальные уровни калия в сыворотке крови и СКФ).

При первом подходе («последовательный» режим) КСД (антагонисты альдостерона, амилорид, триамтерен) рассматривают как препараты первой линии. Предпочтение отдают антагонистам альдостерона, что аргументируется физиологией отечного синдрома при ЦП. В *контролируемых рандомизированных исследованиях* (КРИ) показана способность монотерапии высоких дозировок (50–400 мг/сут) приводить к разрешению асцита/отеков в течение 3–4 нед. Такая позиция мотивируется тем, что: монотерапия спиронолактоном более эффективна, чем монотерапия фуросемидом; спиронолактон, являющийся диуретиком пролонгированного действия, можно применять один раз в сутки в отличие от ПД и ТД; применение КСД не приводит к развитию гипокалиемии, ассоциируемой с увеличением продукции аммония и развитием/прогрессированием печеночной энцефалопатии.

Терапия спиронолактоном может осложняться развитием гинекомастии, в связи с чем показана его замена на эплеренон, являющийся более селективным антагонистом минералокортикоидных рецепторов. В ряде случаев в качестве альтернативы антагонистам альдостерона могут быть использованы КСД амилорид или триамтерен, диуретическая эффективность которых уступает таковой спиронолактона. При недостаточном терапевтическом эффекте КСД в дальнейшем назначают ПД или ТД в небольших первоначальных дозах (фуросемид 20–40 мг/сут, торасемид 10–20 мг/сут, гидрохлортиазид 25 мг/сут), которые при необходимости постепенно (1 раз в 7 дней) повышают до пороговых значений (спиронолактон 400 мг/сут, фуросемид 160 мг/сут, гидрохлортиазид 100 мг/сут).

При втором подходе («комбинированный» режим) первоначально назначают комбинацию КСД с ПД или ТД в тех же начальных дозировках, как и при использовании «последовательного» режима, которые в дальнейшем повышают в случае необходимости [3, 9, 10, 14, 17, 26–28].

В ряде исследований были изучены достоинства и недостатки «последовательного» и «комби-

нированного» режимов ДТ при отежном синдроме у больных декомпенсированным ЦП. Результаты этих исследований неоднозначны. Так, J. Santos и соавт. [29] не выявили различий в скорости разрешения асцита, нарастании диуреза и частоте развития осложнений в группе больных, получавших монотерапию спиронолактоном, по сравнению с больными, которым проводили комбинированную ДТ, включавшую спиронолактон и фуросемид. P. Angeli и соавт. [26] отметили, что побочные эффекты (в частности, гиперкалиемия) чаще возникали у больных, получавших последовательную терапию, а число больных с разрешившимся асцитом без увеличения дозировок диуретиков оказалось больше в группе комбинированной терапии. При дополнительном анализе этих исследований показано, что преимущества «комбинированного» режима отмечены только у больных с рецидивами асцита, а не у больных с впервые сформировавшимся асцитом [30].

По мнению экспертов, обозначенных в Рекомендациях EASL (Европейская ассоциация по изучению печени) [30] и Рекомендациях AASLD (Американская ассоциация по изучению заболеваний печени) [3], а также других специалистов [10, 14, 26, 29], **при первом эпизоде асцита** (1-я и 2-я степени тяжести) приемлемо проведение терапии антагонистами альдостерона: спиронолактон по 25–50 мг/сут с увеличением дозы до максимальной (400 мг/сут) в случае необходимости или эплеренон в тех же дозировках. При недостаточном ответе больных на терапию антагонистами альдостерона в максимальной дозе показано назначение ТД или ПД, начиная с минимальных дозировок (гидрохлортиазид 25 мг/сут и фуросемид 20 мг/сут) и увеличивая их до максимальных суточных (100 и 160 мг соответственно). Вместо фуросемида можно использовать торасемид, начиная с минимальных дозировок (5–10 мг/сут) и повышая их до 100 мг/сут. При недостаточном ответе на двухкомпонентную ДТ (антагонисты альдостерона в сочетании с ТД или ПД) приемлема трехкомпонентная ДТ (антагонисты альдостерона, ТД и ПД). Следует отметить, что трехкомпонентная ДТ сопряжена с увеличением риска возникновения таких осложнений, как артериальная гипотензия, гипокалиемия и гипонатриемия.

При рецидивах асцита больные должны первоначально получать комбинированную терапию диуретиками (антагонисты альдостерона в сочетании с ТД или ПД) в начальных дозировках, которые последовательно повышают, как показано выше при характеристике «последовательного» режима ДТ. После разрешения асцита/отеков нужно постепенно снижать дозировки диуретиков и в последующем, если возможно, отменить их. Необходима особая осторожность в начале ДТ у больных с почечной недостаточностью, гипонатриемией и гипо- или гиперкалиемией. При этих

клинических ситуациях необходимо мониторирование сывороточных уровней креатинина, натрия, калия и СКФ. Все диуретики должны быть отменены при тяжелой гипонатриемии (сывороточная концентрация натрия 120 ммоль/л и ниже), прогрессировании почечной недостаточности, развитии и нарастании печеночной энцефалопатии или появлении судорог. Следует отменить ПД или ТД при тяжелой гипокалиемии (сывороточные уровни калия 3 ммоль/л и ниже) и КСД при тяжелой гиперкалиемии (сывороточные уровни калия 6 ммоль/л и выше).

Лечебная тактика при напряженном асците. При напряженном асците терапией первой линии является парацентез с удалением большого количества жидкости (УБКЖ). Такая тактика базируется на результатах КРИ, продемонстрировавших, что УБКЖ в комбинации с инфузией альбумина более эффективно, чем агрессивная ДТ (пороговые значения ПД и ТД – фуросемида 160 мг/сут и гидрохлортиазида 100 мг/сут). УБКЖ безопаснее, чем агрессивная ДТ, и характеризуется более низкой частотой развития и степенью тяжести гипонатриемии, печеночной энцефалопатии и почечной недостаточности. Риск возникновения таких локальных осложнений, как кровотечения и перфорации кишечника, очень низкий. При УБКЖ уменьшается продолжительность пребывания больного в стационаре, но различия с ДТ в частоте повторных госпитализаций и показателях выживаемости больных отсутствуют.

УБКЖ при парацентезе ассоциируется с развитием циркуляторной дисфункции, характеризующейся уменьшением ЭАОК и объема циркулирующей плазмы, – состояния, известного как *постпарацентозная циркуляторная дисфункция* (ППЦД). ППЦД ассоциируется с активацией механизмов, сохраняющих циркуляторный гомеостазис, оказывающих неблагоприятное воздействие на больного с ЦП, включающее: быструю аккумуляцию асцита; развитие ГРС и/или ретенции воды, ведущей к гипонатриемии разведения (приблизительно у 20% больных); повышение портального давления на сосудистую систему печени в результате активации вазоконстрикторных систем; снижение показателей выживаемости больных.

Применение альбумина – наиболее эффективный подход к превентированию ППЦД с УБКЖ. Для превентирования ППЦД альбумин эффективнее плазмозаменителей (декстран-70, полиглюкин). При удалении менее 5 л асцитической жидкости декстран (8 г на 1 л асцитической жидкости) или полиглюкин (150 мл на 1 л асцитической жидкости) демонстрируют такую же эффективность, как альбумин. В случае удаления более значительного количества асцитической жидкости альбумин эффективнее декстрана и полиглюки-

на. Парацентез с УБКЖ является первоочередной лечебной процедурой, но он не влияет на причину ретенции натрия и воды, поэтому после парацентеза необходимо проведение ДТ для превентирования реаккумуляции асцита [30].

Лечебная тактика при резистентном асците. По определению Интернационального клуба асцитов (International Ascites Club), асцит, который не может быть устранен или быстро рецидивирует после парацентеза с УБКЖ, несмотря на проведение оптимальной ДТ, обозначают как резистентный. Частота его развития составляет 5–10%. Наличие *резистентного асцита* (РА) ассоциируется с развитием/усугублением артериальной гипотензии, гипонатриемии, ГРС и плохим прогнозом (выживаемость больных обычно не более 36 мес) [3, 8, 28, 30–35]. Лечебные подходы при РА включают УБКЖ с инфузией альбумина, продолжение ДТ, если она ассоциируется с натрийурезом, трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование и трансплантацию печени. В связи с тем что циркуляторная дисфункция и активация РААС и СНС играют ведущую роль в патогенезе РА, активно изучаются возможности вазоконстрикторов и антагонистов V₂-рецепторов вазопрессина (ваптанов). В ряде исследований продемонстрирована способность ваптанов в комбинации с диуретиками в фиксированных дозах увеличивать диурез и снижать МТ [36–38].

Гепаторенальный синдром. У больных декомпенсированным ЦП нередко развивается почечная недостаточность, у большинства из них обусловленная ГРС. В формировании ГРС выделяют четыре фактора: развитие спланхической вазодилатации, ведущей к уменьшению ЭАОК и развитию артериальной гипотензии; активация РААС и СНС, обуславливающая почечную вазоконстрикцию и нарушение почечной ауторегуляции; нарушение сократительной способности миокарда вследствие развития цирротической кардиомиопатии; увеличение синтеза вазоактивных медиаторов (цистенил, лейкотриены, тромбоксан А₂, эндотелин-1), нарушающих почечный кровоток и клубочковую фильтрацию.

ГРС является одним из наиболее тяжелых осложнений ЦП и ассоциируется с существенным снижением выживаемости больных [39]. **Критериями диагностики ГРС являются:** ЦП с асцитом; уровень креатинина сыворотки крови ниже 0,133 ммоль/л; отсутствие устойчивого улучшения почечной функции (уровень креатинина сыворотки крови ниже 133 ммоль/л) в течение по меньшей мере 2 дней после отмены диуретиков или экспансии объема крови путем инфузии альбумина (1 г/кг в сутки, максимально до 100 г/сут); отсутствие применения нефротоксичных препаратов; отсутствие паренхиматозных заболеваний почек, о чем свидетельствуют протеи-

нурия ниже 0,5 г/сут, гематурия не более 50 эритроцитов в поле зрения и нормальная ультразвуковая картина почек [30].

Различают два типа ГРС:

1-й тип — быстро прогрессирующее *острое поражение почек* (ОПП), развивающееся под влиянием преципитирующих факторов, среди которых заметное место занимает спонтанная бактериальная инфекция;

2-й тип — ГРС развивается у больных с резистентным асцитом и характеризуется медленным развитием почечной недостаточности. У больных с ГРС 2-го типа в конечном итоге может развиться ГРС 1-го типа (часто после спонтанного бактериального асцита).

Лечебная тактика при гепаторенальном синдроме:

- своевременное выявление инфекции;
- отмена диуретиков при развитии ГРС;
- нет доказательств эффективности парацетамола;
- отсутствуют доказательства эффективности β -адреноблокаторов;
- показано применение вазоконстрикторов, включающих аналоги вазопрессина (терлипрессин), α_1 -адренергические агонисты (мидодрин), норадреналин, эффективность которых, проявляющаяся в улучшении системной гемодинамики и замедлении прогрессирования почечной недостаточности, продемонстрирована в КРИ [3, 28, 30, 39].

При проведении ДТ у больных с ЦП при наличии отеочного синдрома следует избегать применения *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП), в том числе аспирина, в связи с риском развития гипонатриемии, диуретической резистентности и ОПП. НПВП инги-

бируют синтез почечных простагландинов, что ведет к снижению почечного кровотока и СКФ. Нежелательно использовать иАПФ и АРАП, в связи с тем что они могут индуцировать или усугублять развитие артериальной гипотензии. С большой осторожностью следует применять α_1 -адреноблокаторы (празозин), которые, несмотря на снижение портального давления, способны усиливать ретенцию натрия и усугублять отеочный синдром. Применение нефротоксичных антибиотиков, прежде всего аминогликозидов, противопоказано. Контрастные препараты необходимо использовать по строжайшим показаниям в связи с риском развития ОПП и почечной недостаточности [3, 28, 30].

Заключение

Цель лечебной тактики при ЦП — предотвращение развития отеочного синдрома (асцит, гидроторакс, периферические отеки), а при его формировании — использование медикаментозных подходов, включающих ограничение потребления поваренной соли и проведение оптимальной диуретической терапии. Лечебная тактика у больных с ЦП при развитии отеочного синдрома должна базироваться на ряде фундаментальных подходов: понимание патофизиологии отеочного синдрома; полноценное обследование больных; оценку тяжести отеочного синдрома (в частности, асцита) и наличия осложнений; учет фармакологических характеристик диуретиков, их взаимодействия и побочных эффектов; применение альбумина или плазмозаменителей, вазоконстрикторов, при необходимости проведение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и трансплантации печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. Ge Phillip S., Runyon Bruce A. Treatment of Patients with Cirrhosis. N Engl J Med 2016; 375:767-77 DOI: 10.1056/NEJMra1504367.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(4):71-102 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Fedosyina Ye.A., Bessonova Ye.N., Pirogova I.Yu., Garbuzenko D.V. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(4):71-102].
3. Runyo B. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. Hepatology 2009; 49(6):2087-107.
4. Planas R., Montoliu S., Ballesté B. et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4(11):1385-94.
5. Ginès P., Quintero E., Arroyo V. et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. Hepatology 1987; 7:122-8.
6. Planas R., Ballesté B., Álvarez M.A. et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis: a study of 200 patients. J Hepatol 2004; 40:823-30.
7. Ginès A., Escorsell A., Ginès P. et al. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. Gastroenterology 1993;105:229-36.
8. Singh V. et al. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. J Hepatol 2012; 56(2):348-54. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.04.027.

9. *Qavi A.H.* et al. Clinical Use of Diuretics in Heart Failure, Cirrhosis, and Nephrotic Syndrome. *Int J Nephrol* 2015; Article ID975934. DOI: 10.1155/2015/975934.
10. *Schrier R.W.* Use of diuretics in heart failure and cirrhosis. *Sem Nephrol* 2011;31(6):503-12. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2011.09.005.
11. *Schrier R.W., Gurevich A.K., Cadnapaphornchai M.A.* Pathogenesis and management of sodium and water retention in cardiac failure and cirrhosis. *Sem Nephrol* 2001;21(2):157-72. DOI: 10.1053/snep.2001.20933.
12. *Schrier R.W., Fasset R.G.* Pathogenesis of sodium and water retention in cardiac failure. *Renal Failure* 1998; 20(6):773-81. DOI: 10.3109/08860229809045175.
13. *Schrier R.W.* Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 2006;119(7, Suppl 1):47-53.
14. *Schrier R.W., Ellison D.H.* The edematous patient: cardiac failure, cirrhosis, and nephrotic syndrome. *Manual of Nephrology*; Lippincott Williams and Wilkins 2009; 1:2-27.
15. *Bernstein P.L., Ellison D.H.* Diuretics and salt transport along the nephron. *Sem Nephrol* 2011; 31(6): 475-82.
16. *Brater D.C.* Update in diuretic therapy: clinical pharmacology. *Sem Nephrol* 2011;31(6):483-94.
17. *Ellison D.H., Hoorn E.J., Wilcox C.S.* Diuretics. *Hypertens Kidney* 2012;50:1879-916.
18. *Palmer B.F.* Metabolic complications associated with use of diuretics. *Sem Nephrol* 2011; 31(6):542-52.
19. *Roush G.C., Kaur R., Ernst M.E.* Diuretics: a review and update. *J Card Pharm Ther* 2014;19(1):5-13.
20. *Min B., White C.M.* A review of critical differences among loop, thiazide, and thiazide-like diuretics. *Hosp Pharmacol* 2009; 44 (2):129-49.
21. *Opie L.H., Kaplan N.M.* Diuretics. *Drugs for the heart*; ed. by L.H. Opie. Philadelphia: Saunders; 2009; 4:93-118.
22. *Smith H.* Diuretics: a review for the pharmacist. *S Afr Pharm J* 2014; 81(7):18-21.
23. *Li Y.R.* Diuretics. *Cardiovascular Diseases*; ed. by Y.R Li. New Jersey: John Wiley and Sons; 2015; 7:127-46.
24. *Sica D.A.* Diuretic use in renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;8(2):100-9.
25. *Sica D.A., Carter B., Cushman W., Hamm L.* Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypert* 2011; 13(9):639-43.
26. *Angeli P., Fasolato S., Mazza E.* et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut* 2010; 59:98-104.
27. *Bernardi M.* Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut* 2010; 59:10-1.
28. *Runyo B.* Introduction to the Revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis. *Hepatology* 2013; 57(4):1651-3.
29. *Santos J., Planas R., Pardo A.* et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003; 39:187-92.
30. *Gines P.* et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53:397-417.
31. *Guerava M.* et al. Prognosis in patients with cirrhosis and ascites. In: *Gines P., Arroyo V., Rodes J., Schrier R.W.*, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell; 2005:260-70.
32. *Arroyo V., Gines P., Gerbes A.L., Dudley F.J.* et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23:164-76.
33. *Salerno F.* et al. Survival and prognostic factors of cirrotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993;88:514-9.
34. *Guardiola J.* et al. External validation of a prognostic model for predicting survival of cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2374-8.
35. *Moreau R., Deleque P.* et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2004; 24:457-64.
36. *Gines P.* et al. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia. *Hepatology* 2008; 48:204-13.
37. *Gines P.* et al. Clinical trial: short term effects of combination of satavaptan, a selective vasopressin V receptor antagonist, and diuretics on ascites in patients with cirrhosis without hyponatremia – a randomized, double blind, placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:834-45.
38. *Wong F.* et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53:283-90.
39. *Arroyo V., Fernandez J.* Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:517-26.

Особенности течения инфекции мочевыводящего тракта у больных декомпенсированным циррозом печени, включенных в лист ожидания трансплантации печени

П.Д. Бессонов¹, И.В. Борзунов², Е.Н. Бессонова¹

¹ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, Российская Федерация

²ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», кафедра урологии, Екатеринбург, Российская Федерация

Urinary tract infections in patients with decompensated liver cirrhosis, listed for liver transplantation

P.D. Bessonov¹, I.V. Borzunov², E.N. Bessonova¹

¹State government-financed healthcare institution «Sverdlovsk Regional Hospital №1», Yekaterinburg, the Russian Federation

²State educational government-financed institution of higher professional education «Ural State Medical University», Chair of urology, Yekaterinburg, the Russian Federation

Цель исследования. Изучить частоту инфицирования органов мочевой системы у пациентов с циррозом печени (ЦП), имеющих показания к ее пересадке, с определением спектра этиологических агентов и особенностей течения печеночного процесса при развитии данного осложнения.

Материал и методы. В исследование включали больных с ЦП классов В и С по классификации Child–Pugh, имевших показания к включению в лист ожидания трансплантации печени, которые были госпитализированы по поводу декомпенсации в Свердловский областной гепатологический центр в 2015 г. (n=137).

Aim of investigation. To study the urinary infection rate in patients with liver cirrhosis (LC) and indications for liver transplantation with assessment of etiologic spectrum and features of the progression of liver disease at development of this complication.

Material and methods. The study included patients with liver cirrhosis Child Pugh class B and C with indications for liver transplantation, who were hospitalized at Sverdlovsk Regional hepatological center for liver disease decompensation in 2015 (n=137).

Results. Of all enrolled patients 28,5% had urinary infectious complications. In those with more severe liver decompensation (Child-Pugh class C), the rate of

Бессонов Павел Дмитриевич — врач-уролог отделения урологии № 1 ГБУЗ СО «СОКБ № 1», г. Екатеринбург.

Контактная информация: p-bessonov@mail.ru; 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

Bessonov Pavel D. — doctor-urologist, department of urology No. 1, Sverdlovsk Regional Hospital №1, Yekaterinburg. Contact information: p-bessonov@mail.ru; 620102, Yekaterinburg, Volgogradskaya St., 185

Борзунов Игорь Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет». Контактная информация: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Borzunov Igor V. — MD, PhD, professor, Chair of urology, Ural State Medical University. Contact information: 620028, Yekaterinburg, Repina St., 3

Бессонова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, главный гастроэнтеролог Свердловской области, заведующая Свердловским областным гепатологическим центром на базе ГБУЗ СО «СОКБ № 1», г. Екатеринбург

Bessonova Yelena N. — MD, PhD, chief gastroenterologist of Sverdlovsk region, head of the Sverdlovsk regional hepatology center of Sverdlovsk Regional Hospital №1, Yekaterinburg

Поступила: 06.06.2017 / Received: 06.06.2017

Результаты. Из больных, включенных в исследование, у 28,5% возникли инфекционные осложнения со стороны мочевыводящих путей. Среди пациентов с более выраженной декомпенсацией печеночного процесса (ЦП класса С по Child–Pugh) доля больных с инфекцией мочевыводящего тракта была больше (66,7%). Основными проявлениями инфекции были лейкоцитурия и бактериурия. Наиболее часто выявляемыми возбудителями инфекции у больных декомпенсированным ЦП были *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Отмечена связь наличия тяжелых осложнений ЦП (в том числе в анамнезе), таких как печеночная энцефалопатия, асцит, спонтанный бактериальный перитонит, с развитием инфекции мочевыводящих путей.

Заключение. Учитывая высокую частоту развития инфекционных осложнений у больных декомпенсированным ЦП, необходимо провести их полноценное обследование, используя весь спектр диагностических процедур. Особое значение это имеет для пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации печени, поскольку своевременная диагностика и лечение осложнений со стороны мочевыводящей системы позволит сохранить пациента в листе ожидания и улучшить результаты операции.

Ключевые слова: инфекция, бактериурия, мочевиная система, цирроз печени.

patients with urinary tract infection was higher (66,7%). The most common signs included leukocyturia and bacteriuria. *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* were the most common infectious agents in liver cirrhosis patients. Frequency of urinary tract infections was higher in those with severe liver cirrhosis complications (in past history as well) such as hepatic encephalopathy, ascites, spontaneous bacterial peritonitis.

Conclusion. High frequency of infections at decompensated liver cirrhosis require thorough examination of these patients using all available diagnostic methods. Early diagnostics and treatment of urinary tract infections is of paramount importance for patients, listed for liver transplantation, for it can help to keep the patient in waiting list and improve the operation outcomes.

Key words: infection, bacteriuria, urinary system, liver cirrhosis.

Для цитирования: Бессонов П.Д., Борзунов И.В., Бессонова Е.Н. Особенности течения инфекции мочевыводящего тракта у больных декомпенсированным циррозом печени, включенных в лист ожидания трансплантации печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):57-64
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-57-64

For citation: Bessonov P.D., Borzunov I.V., Bessonova E.N. Urinary tract infections in patients with decompensated liver cirrhosis, listed for liver transplantation. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):57-64
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-57-64

Введение

На сегодняшний день в экономически развитых странах заболеваемость *циррозом печени* (ЦП) составляет 10–20 человек на 100000 населения [1]. По прогнозам ВОЗ, в течение последующих 10–20 лет смертность при заболеваниях печени возрастет в 2 раза [2–4]. ЦП – заболевание, сопровождающееся иммуносупрессией, что приводит к повышению восприимчивости к бактериальным инфекциям и увеличению риска возникновения осложнений. Вследствие существенного снижения иммунного ответа у больных ЦП, особенно при его декомпенсации, и наличия бактериальной транслокации существенно увеличивается риск развития инфекции. Возникновение бактериальных инфекций – одна из частых причин смерти больных ЦП, однако изучению этой проблемы посвящено крайне мало исследований.

По данным литературы, частота развития инфекций мочевой системы у пациентов с ЦП составляет 20–45% [5–7], они являются фактором риска развития бактериемии, при возник-

новении которой в несколько раз увеличивается риск неблагоприятных исходов у таких больных [8].

В работе J.S. Vajaj [16], в которой изучали частоту развития инфекций у больных ЦП, госпитализированных в специализированный гепатологический центр, все инфекционные осложнения анализировали в зависимости от пути их приобретения: внебольничные, если они развились в течение 48 ч после госпитализации, при условии отсутствия госпитализаций за последние 6 мес; внутрибольничные, если они возникли в течение 48 ч после госпитализации, при условии, что больной был госпитализирован минимум на 2 дня в течение последних 6 мес; нозокомиальные, если инфекция развилась в сроки более 48 ч после госпитализации (табл. 1).

Как следует из данных, представленных в табл. 1, при всех путях инфицирования отмечается большая доля поражений мочевыводящего тракта (23–45%), при этом максимальный уровень наблюдается при нозокомиальной инфекции [9]. По данным Е.Г. Малаевой [10], особенностью

Таблица 1

Удельный вес (в процентах) различных типов инфекций, приобретенных разными путями, среди больных циррозом печени [Вајај J.S. et al., 2012]

Инфекция	Внебольничная	Внутрибольничная	Позокомиальная
Спонтанный бактериальный перитонит	27	25	10
Острая респираторная инфекция	6	6	13
Инфекции кожи	10	15	3
Инфекция мочевыводящего тракта	25	23	45
Инфекция, вызванная <i>Clostridium difficile</i>	0	2	23

инфекции мочевой системы у пациентов с ЦП является малосимптомная клиническая картина, в связи с чем требуются целенаправленный поиск инфекции и своевременное лечение.

Опубликованных работ, в которых представлены данные о частоте, особенностях течения, исходах инфекций мочевой системы у пациентов с ЦП в стадии декомпенсации, очень мало, еще менее эта проблема изучена в группе пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации печени. Наличие необратимого заболевания печени с прогнозом жизни менее 12 мес, отсутствие других методов лечения, наличие хронического заболевания печени, значительно снижающего качество жизни и трудоспособность пациента, или прогрессирующего заболевания печени с меньшей ожидаемой продолжительностью жизни, чем в случае трансплантации печени, являются показаниями к ее пересадке [9]. Состояние больного перед трансплантацией отражается на течении посттрансплантационного периода и исходе операции, поэтому тщательный отбор пациентов крайне важен [11]. В ряде случаев возможно исключение больных из листа ожидания или отказ от включения в него, причиной которого может быть и слишком тяжелая декомпенсация основного процесса с развитием угрожающих жизни осложнений, в ряде случаев как следствие присоединения тяжелой инфекции [12, 13].

Опыт работы с больными, у которых имеются показания к трансплантации печени, включенных в лист ожидания, в России пока небольшой. Актуальным является поиск консервативных методов лечения, которые позволили бы больному дожить до трансплантации. Чем дольше пациент находится в листе ожидания, тем больше вероятность его исключения из него в связи с развитием осложнений и заболеваний, препятствующих выполнению операции. Одной из составляющих такого подхода является знание состава, особенностей течения и частоты развития инфекционных осложнений. Изучение особенностей течения, своевременной диагностики и лечения инфекций мочевыводящего тракта как одной из проблем, наиболее часто возникающих у данного контингента пациентов, позволило бы построить соответ-

ствующий алгоритм их мониторинга и профилактики.

Цель исследования — изучить частоту инфицирования органов мочевой системы у пациентов с ЦП, у которых имеются показания к ее пересадке, с определением спектра этиологических агентов и особенностей течения печеночного процесса при развитии данного осложнения.

Материал и методы исследования

В исследование включали всех больных с хроническими диффузными заболеваниями печени классов В и С по классификации Child–Pugh, у которых имелись показания к включению в лист ожидания трансплантации печени, госпитализированных по поводу декомпенсации печеночного процесса в Свердловский областной гепатологический центр (на базе ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1») в 2015 г. ($n=137$). Диагноз ЦП был установлен на основании клинических данных: асцит, варикозное расширение вен пищевода, результатов лабораторных исследований и компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости. В исследование не включали больных с гепаторенальным синдромом 1 и 2 типов.

Всем пациентам проводили общий анализ мочи, исследование мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам с использованием стандартных методик микробиологического исследования, *ультразвуковое исследование* (УЗИ) органов брюшной полости и почек, КТ органов брюшной полости и мочевыводящей системы, общий и биохимический анализы крови (в том числе определение уровня мочевины и креатинина). Исследование одобрено решением локального этического комитета (протокол заседания № 125 от 29.04.2017).

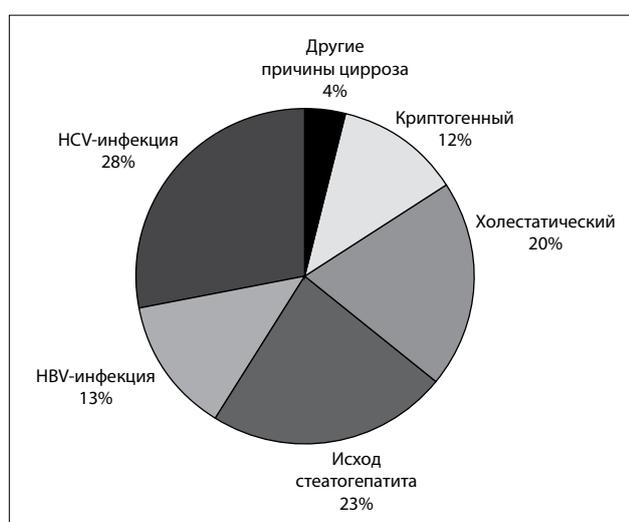
Результаты исследования

В соответствии с данными, представленными в табл. 2, мужчины составили 36,5% от общего числа больных, включенных в исследование, средний возраст всех пациентов — $51,2 \pm 9,6$ года.

Таблица 2

Характеристика больных декомпенсированным циррозом печени, включенных в исследование ($n=137$)

Показатель	Значение показателя	
	среднее	мин – макс
Средний возраст, годы	51,2 ±9,6	18–60
Мужчины, абс. число (%)	50 (36,5)	–
Женщины, абс. число (%)	87 (63,5)	–
Тяжесть заболевания по Child–Pugh, баллы	9,2±3,6	7–13
Тяжесть заболевания по MELD, баллы	15,3±10,1	9–29
Наличие сахарного диабета, абс. число (%)	29 (21,2)	–
Среднее число госпитализаций за последние 6 мес	2,4	(0–5)



Распределение больных декомпенсированным циррозом печени в зависимости от его этиологии ($n=137$)

Etiological spectrum of decompensated liver cirrhosis in the study group ($n=137$)

Следует отметить, что в данном центре кандидатами для включения в лист ожидания трансплантации печени являются пациенты не старше 60 лет. У 21,2% больных был сахарный диабет, что нельзя не принимать во внимание как фактор, увеличивающий риск развития инфекционных осложнений.

Учитывая показатели тяжести ЦП по Child–Pugh (9,2±3,6) и MELD (Model of end-stage liver disease, 15,3±10,1), можно сделать заключение, что все пациенты находились в состоянии

декомпенсации тяжелой степени и имели показания к трансплантации печени.

По этиологии ЦП были разделены на вирусные, включавшие циррозы, развившиеся в исходе НСV- и НВV(НDV)-инфекции, – 41,0%, ЦП в исходе стеатогепатита, в том числе алкогольного, – 23,2%, холестатические ЦП, включая первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, исход аутоиммунного гепатита, – 19,8%, криптогенные ЦП, причина развития которых не установлена, – 11,9%, ЦП другой этиологии, включая развившиеся у пациентов с болезнью Коновалова–Вильсона, гемохроматозом, болезнью Гоше, первичным тромбозом воротной вены, врожденной гипоплазией воротной вены, альвеококкозом, – 4,1% (см. рисунок).

Преобладание больных ЦП вирусной этиологии в исследуемой группе подтверждают данные других авторов, обследовавших пациентов этой категории [10].

С целью изучения частоты развития инфекции мочевыводящего тракта у больных декомпенсированным ЦП при различной степени декомпенсации были выделены две группы больных: ЦП класса В (7–9 баллов) и С (10 баллов и более) по классификации Child–Pugh (табл. 3).

Как следует из данных, представленных в табл. 3, проявления воспалительного процесса в мочевыводящих путях установлены у 39 (28,5%) больных. Среди пациентов с более декомпенсированным печеночным процессом (класс С по Child–Pugh) доля больных с инфекцией мочевыводящего тракта была больше (66,7%), чем в группе больных ЦП класса В (33,3%). Среди

Таблица 3

Распределение больных циррозом печени разной степени тяжести (класс по Child–Pugh) в зависимости от наличия инфекции мочевыводящего тракта, абс. число (%) ($n=137$)

Класс ЦП	Без инфекции	С инфекцией	Итого ...
В	48 (48,9)	13 (33,3)	61 (44,5)
С	50 (51,1)	26 (66,7)	76 (55,5)

Таблица 4

Частота выявления изменений в мочевыводящей системе у больных декомпенсированным циррозом печени (n=137)

Изменения	Число больных	Доля от общего числа больных, %
Лейкоцитурия	39	28,5
Бактериурия	29	21,2
Лихорадка в сочетании с лейкоцитурией	22	16,1
Лейкоцитоз в сочетании с лейкоцитурией	14	10,2
Изменения в мочевыводящем тракте по данным УЗИ	40	29,2
Патология мочевыводящего тракта по данным КТ	42	30,7
Повышение уровня креатинина	42	30,7
Снижение клубочковой фильтрации	65	47,4

Таблица 5

Частота выявления патологии мочевыводящего тракта у больных декомпенсированным ЦП при УЗИ и КТ

Патология	Число случаев по данным УЗИ (n=40)		p*	Число случаев по данным КТ (n=42)		p**
	без инфекции	с инфекцией		без инфекции	с инфекцией	
Камни в почках или мочеточнике	13	10	0,884	9	11	0,013
Расширение лоханки и/или мочеточника	6	4	0,853	2	3	0,227
Признаки пиелонефрита	3	3	0,686	0	2	0,122
Аномалии развития	7	5	0,944	7	5	0,610
Новообразования почек	1	1	0,825	3	2	0,831
Кисты почек	9	8	0,616	10	7	0,542
Число больных	23	17		27	15	

p* – при сравнении данных УЗИ; p** – при сравнении данных КТ

пациентов, у которых не было этого осложнения, различий в зависимости от тяжести декомпенсации печеночного процесса (класс В или С по Child–Pugh) не выявлено.

При обследовании у всех больных, которым был поставлен диагноз инфекции мочевыводящего тракта, выявлена лейкоцитурия (n=39), из них у 74,4% обнаружена бактериурия, а у 56,4% лейкоцитурия сопровождалась лихорадкой (табл. 4).

Как следует из данных, представленных в табл. 4, у 28,5% (39) больных была установлена лейкоцитурия – основное проявление инфекции мочевыводящих путей. Данные об изменениях в мочевыводящей системе, обнаруженных при УЗИ у 40 пациентов (29,2% от всей группы больных) и при КТ у 42 (30,7%), приведены в табл. 5.

Таким образом, у пациентов с проявлениями инфекции мочевыводящего тракта на фоне декомпенсации ЦП по данным УЗИ наиболее часто определяли мочекаменную болезнь (11 больных – 58,8% от всех пациентов с УЗ-патологией моче-

выводящей системы), на втором месте – кисты почек (8 больных – 47,1%). Следует отметить, что максимальный размер кисты, зафиксированный в данной группе больных, – 3 см в диаметре, а максимальное число кист – не более четырех. На третьем месте были аномалии развития почек (удвоение, гипоплазия одной почки) – у 5 (47,1%) больных. Результаты КТ были сопоставимы с данными, полученными при УЗИ в группе больных с проявлениями инфекции мочевыводящего тракта при всей выявленной патологии. Новообразования почек в изучаемой группе больных при УЗИ диагностированы у 2 (5%) больных, при КТ – у 5 (11,9%).

Согласно данным, представленным в табл. 5, не существует статистически достоверных различий в частоте выявления патологии мочевыводящей системы по данным УЗИ и по данным КТ в группах больных декомпенсированным ЦП с инфекционными осложнениями со стороны мочевыводящего тракта и без них (p*>0,05

Таблица 6
Спектр бактериальной флоры, обнаруженной у больных декомпенсированным циррозом печени при посеве мочи ($n=29$) (микрорганизмы в концентрации $>10^4$)

Возбудитель	Число больных	
	абс.	%
<i>Escherichia coli</i>	12	41,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	30,0
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	6,9
<i>Proteus mirabilis</i>	1	3,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	10,3
<i>Candida albicans</i>	3	10,3

и $p^{**}>0,05$), за исключением камней в почках или мочеточнике по данным КТ: в этих случаях различия между группами оказались статистически достоверными ($p^{**}=0,013$). Учитывая тот факт, что методика КТ является диагностически более точной, наличие мочекаменной болезни, безусловно, определяет более высокий риск развития инфекции мочевыводящих путей независимо от наличия поражения печени.

Из данных, представленных в табл. 4, следует, что у 30,7% больных выявлен повышенный уровень креатинина в сыворотке крови и у 47,4% — снижение клубочковой фильтрации, несмотря на то что больных с гепаторенальным синдромом не включали в исследование. Вероятно, среди этих больных, кроме тех, у кого эти изменения были отражением тяжелого течения инфекции мочевыводящей системы, были пациенты с хроническими диффузными заболеваниями почек (гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, диабетическая нефропатия). Уточнение характера сопутствующей патологии у больных декомпенсированным ЦП, у которых имеются показания к трансплантации, является одной из основных задач работы с группой потенциальных реципиентов печени.

Данные, представленные в табл. 6, свидетельствуют, что наиболее часто определяемым возбудителем инфекции у больных декомпенсирован-

ным ЦП были *E. coli* (41,4%) и *K. pneumoniae* (30,0%), причем у одного пациента выделено два возбудителя (*E. coli* и *C. albicans*). В целом у пациентов с инфекцией мочевыводящей системы без заболеваний печени возбудителями инфекции чаще также бывают *E. coli* и *K. pneumoniae* [14].

Оценить, существуют ли клинические проявления декомпенсированного ЦП, ассоциированные с инфекцией мочевыводящего тракта, позволило сравнение групп больных с инфекцией органов мочевыведения и без нее по наличию основных, наиболее тяжелых осложнений ЦП, которые являются показаниями к включению больного в лист ожидания трансплантации печени (табл. 7).

Согласно данным, представленным в табл. 7, установлена достоверная связь наличия осложнений ЦП, таких как ПЭ, асцит, СБП (в том числе в анамнезе), с развитием инфекции мочевыводящих путей у больных с декомпенсированным ЦП, в то время как наличие в анамнезе эпизода кровотечения из ВРВП не имело существенного значения для развития осложнения со стороны мочевыводящих путей.

Результаты оценки степени выраженности симптомов печеночной декомпенсации, проявляющейся в изменении основных лабораторных показателей, представлена в табл. 8.

Из данных, представленных в табл. 8, следует, что гипоальбуминемия, гипербилирубинемия и коагулопатия, степень выраженности которой оценивали по повышенному показателю *международного нормализованного отношения* (МНО), являлись достоверными признаками, ассоциированными с развитием инфекции мочевыводящей системы ($p<0,05$). Единственным из оцениваемых показателей, который не был связан с вероятностью развития изучаемых осложнений, был уровень креатинина крови ($p>0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что среди больных, имевших показания к трансплантации печени, у 41% которых ЦП развился как исход хронической вирусной инфекции (гепатит С, В и В+D), у 28,5% возникли инфекционные осложнения со стороны мочевыводящих путей. Механизм повышенной восприимчивости к инфекции больных ЦП полностью не ясен.

Таблица 7

Клинические проявления, ассоциированные с ЦП и инфекцией мочевыводящего тракта

Патология	Без инфекции	С инфекцией	p	Итого ...
Кровотечения из ВРВП в анамнезе	28	11	0,965	39
Асцит	80	22	0,002	102
СБП в анамнезе	2	8	0,002	10
ПЭ в анамнезе	15	30	0,001	45
Всего ...	98	39		137

Условные обозначения. ВРВП — варикозно-расширенные вены пищевода, ПЭ — печеночная энцефалопатия, СБП — спонтанный бактериальный перитонит.

Таблица 8

Лабораторные аспекты, ассоциированные с ЦП и инфекцией мочевыводящего тракта

Показатель	Без инфекции	С инфекцией	p
Альбумин:			
среднее±ст. откл.	32,17±6,09	28,80±3,93	0,001
медиана (25–75-я перцентиль)	31,45 (28,11–33,95)	29,1 (25,61–31,60)	0,001
МНО:			
среднее±ст. откл.	1,32±0,30	1,45±0,38	0,045
медиана (25–75-я перцентиль)	1,31 (1,22–1,42)	1,37 (1,27–1,49)	0,019
Общий билирубин:			
среднее±ст. откл.	54,05±44,60	105,91±121,0	0,003
медиана (25–75-я перцентиль)	42,21 (30,01–60,72)	64,50 (45,11–105,20)	0,002
Креатинин:			
среднее±ст. откл.	70,84±23,04	82,61±54,70	0,074
медиана (25–75-я перцентиль)	67,10 (58,01–78,0)	69,03 (59,02–79,0)	0,461

Множество звеньев задействовано при измененном и сниженном иммунном ответе, включая повышенный сброс крови из портального кровотока, качественное изменение функции ретикулоэндотелиальной системы, уменьшение возможности опсонизации асцитической жидкости, увеличение транслокации бактерий и ассоциированных эндотоксинов из кишечника [15, 16]. Предполагают, что имеют значение также дефицит С3 и С4, депрессия регуляции экспрессии моноцитарного человеческого лейкоцитарного антигена-DR (и как следствие энижение способности представления антигена) и ослабление макрофаг-FCγ-рецепторассоциированного освобождения от покрытых антителами бактерий [16–19].

Среди пациентов с более декомпенсированным печеночным процессом (класс С по Child–Pugh) доля больных, у которых выявлена инфекция мочевыводящего тракта, больше (66,7%). Основными ее проявлениями были лейкоцитурия и бактериурия. Наиболее часто выявляемые возбудители инфекции у больных декомпенсированным ЦП – *E. coli* и *K. pneumoniae*. Отмечена связь наличия тяжелых осложнений ЦП (в том числе в анамнезе), таких как ПЭ, асцит, СБП, с развитием инфекции мочевыводящих путей у больных

с декомпенсированным ЦП. Более того, отмечена достоверная связь частоты развития инфекционных осложнений со стороны мочевыводящего тракта и уровнем изменений лабораторных показателей, отражающих степень выраженности печеночной недостаточности (гипоальбуминемия, гипербилирубинемия, коагулопатия).

Выводы

Учитывая высокую частоту развития инфекционных осложнений у больных ЦП в терминальной стадии и тот факт, что треть из них связана с инфекцией мочевыводящего тракта, необходимо проводить полноценное обследование данного контингента больных, используя весь спектр диагностических процедур, необходимых для ее активного выявления.

Особое значение приобретает данная проблема для группы пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации печени: своевременные диагностика и лечение осложнений со стороны мочевыводящей системы позволят сохранить пациента в листе ожидания и улучшить результаты операции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. Буеверов А.О., Маевская М.В. Особенности лечения и подходы в терапии различных вариантов печеночной энцефалопатии. Трудный пациент 2006; 10:9-13 [Bueverov A.O., Mayevskaya M.V. Features of treatment and approaches in various variants of hepatic encephalopathy therapy. Trudny patsient 2006; 10:9-13].
2. Бессонова Е.Н. Изменение этиологической структуры ЦП с 2005 по 2010 год в Свердловской области. Медицинский вестник Северного Кавказа 2012;

- 2(26):52-4 [Bessonova E.N. Changes of liver cirrhosis etiological structure in 2005-2010 in the Sverdlovsk region. The medical bulletin of the North Caucasus 2012; 2(26):52-4].
3. Еремеева Л.Ф., Ямольский А.Ф. Экстракорпоральные методы лечения у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью. Актуальные проблемы транспортной медицины 2010; 4(22):139-49 [Yeremeyeva L.F. Yamolsky A.F. Extracorporeal therapies in patients with hepatocellular failure. Aktualnye problemy transportnoy meditsiny 2010; 4(22):139-49].
 4. Полевищikov Е.Е., Рябинин В.Е., Турин А.Я., Долматов И.И. Альбуминовый диализ: терапия острой почечной недостаточности. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 1:5-6 [Polevshikov Ye.Ye., Ryabinin V.Ye., Turin A.Y., Dolmatov I.I. Albumin dialysis: acute renal failure therapy. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2007; 1:5-6].
 5. Amato A., Precone D.F., Carannante N. Prevalence and risk factors for bacteriuria in patients with cirrhosis. Le Infezioni in Medicina 2005; 2:103-8.
 6. Cruz R. Urinary tract infection in non-hospitalized patients with cirrhosis and no symptoms of urinary tract infection: a case series study. Brazil J Infect Dis 2006; 10: 380-3.
 7. Wiesner R., Edwards E., Freeman R. Model for end stage liver disease (MELD) and al location of donor livers. Gastroenterology 2003; 124: 91-101.
 8. Cruz R. Urinary tract infection in non-hospitalized patients with cirrhosis and no symptoms of urinary tract infection: a case series study. Brazil J Infect Dis 2006;10:380-3.
 9. Killenberg P.G., Clavien P.A. Medical Care of the Liver Transplant Patient. 3rd Ed. Blackwell Publishing; 2006. P. 47-58.
 10. Малаева Е.Г. Инфекции мочевой системы у пациентов с циррозом печени. Проблемы здоровья и экологии 2012;1 [Malayeva Ye.G. Urinary Infections at liver cirrhosis. Problemy zdorov'ya i ekologii 2012;1].
 11. Biggins S.W., Kim W.R., Terrault N.A. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. Gastroenterology 2006; 130:1652-60.
 12. Goralczyk A.D., Abu-Ajaj W., Tsui T.Y. Liver transplantation in patients with liver cirrhosis and active pneumonia: an observational study. Transpl International 2011; 24(11):1068-74.
 13. Moller S., Henriksen J.H. Cardiovascular complications of cirrhosis. Gut 2008; 57:268-78.
 14. Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Çek M, Naber K.G., Tenke P., Wagenlehner F. Guidelines on urological infections. Text update 2010. April 147-50.
 15. Garcia-Tsao G., Wiest R. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. Best Practice and Research. Clin Gastroenterol 2004; 18(2):353-72.
 16. Bajaj J.S., O'Leary J.B., Reddy R.K., Wong F., Olson J.C., Subramanian R.M., Brown G., Noble N.A., Thacker L.R., Kamath P.S. Second infections independently increase mortality in hospitalized patients With cirrhosis: the north american consortium for the study of end stage liver disease (NACSELD) experience. Hepatology 2012; 56:2328-35.
 17. Wasmuth H.E., Kunz D., Yagmur E. Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis. J Hepatol 2005; 42(2):195-201.
 18. Christou L., Pappas G., Falagas M. Bacterial infection related morbidity and mortality in cirrhosis. Am J Gastroenterol 2007; 102:1510-7.
 19. Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Современный взгляд на бактериальные осложнения при циррозе печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(6):61-9 [Zharkova M.S., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Modern view on bacterial complications at liver cirrhosis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(6):61-9].

Успешное лечение вирусного гепатита С даклатасвиром и асунапревиром у двух реципиентов донорских легких

Д.Т. Абдурахманов¹, Е. Сидорова², И.Н. Тихонов¹, Н.А. Мухин¹, В.Т. Ивашкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, г. Москва, Российская Федерация

Efficacy of daclatasvir and asunaprevir for viral hepatitis C in two donor lung recipients

D.T. Abdurakhmanov¹, Ye. Sidorova², I.N. Tikhonov¹, N.A. Mukhin¹, V.T. Ivashkin¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

² Federal state educational government-financed institution of higher education «Lomonosov Moscow State University», faculty of fundamental medicine, Moscow, the Russian Federation

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии гепатита С препаратами прямого противовирусного действия у больных после трансплантации легких.

Основные положения. Представлены первые в отечественной литературе и одни из первых в мире наблюдения лечения гепатита С препаратами прямого противовирусного действия у пациентов после трансплантации легких. В результате комбинированной терапии асунапревиром и даклатасвиром в течение 24 нед достигнут устойчивый вирусологический ответ. Клинически значимых нежелательных явлений и межлекарственных взаимодействий, за исключением незначительного и управляемого изменения концентрации такролимуса в крови, не отмечено.

Заключение. Комбинацию даклатасвира и асунапревира можно рассматривать как эффективный и безопасный вариант терапии гепатита С у пациентов после трансплантации паренхиматозных органов.

Ключевые слова: противовирусные препараты, гепатит С, трансплантация легких, даклатасвир, асунапревир.

Aim. To estimate efficacy and safety of direct antiviral drugs for hepatitis C treatment in donor lung recipients.

Key points. The first cases in Russian literature and one of the first-ever cases of hepatitis C treatment by direct antiviral agents in lung transplant recipients are presented. Combined therapy by asunaprevir and daclatasvir for 24 weeks resulted in sustained virologic response. No significant adverse effects on drug to drug interactions, except for mild and controllable alteration of tacrolimus blood level, were noted.

Conclusion. Daclatasvir and asunaprevir combination is effective and safe treatment mode for hepatitis C in donor lung recipients.

Key words: antiviral agents, hepatitis C, lung transportation, daclatasvir, asunaprevir.

Абдурахманов Джамал Тинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: abdjamal@mail.ru; 119992, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11/5

Abdurakhmanov Dzhamal T. — MD, PhD, professor of chair of internal, occupational diseases and pulmonology, Sechenov university. Contact information: abdjamal@mail.ru; 119992, Moscow, Rossolimo St., 11/5

Поступила: 30.08.2017 / Received: 30.08.2017

Для цитирования: Абдурахманов Д.Т., Сидорова Е., Тихонов И.Н., Мухин Н.А., Ивашкин В.Т. Успешное лечение вирусного гепатита С даклатасвиром и асунапревиром у двух реципиентов донорских легких. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):65-68
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-65-68

For citation: Abdurakhmanov D.T., Sidorova Ye., Tikhonov I.N., Mukhin N.A., Ivashkin V.T. Efficacy of daclatasvir and asunaprevir for viral hepatitis C in two donor lung recipients. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):65-68
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-65-68

Введение

Число больных *хроническим гепатитом С* (ХГС) во всем мире составляет около 180 млн. Инфекция, вызываемая *вирусом гепатита С* (НСV-инфекция), является основной причиной развития *цирроза печени* (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы [1].

НСV-инфекция широко распространена среди кандидатов на трансплантацию паренхиматозных органов и реципиентов. В долгосрочной перспективе НСV-инфекция может привести к снижению выживаемости больных и аллотрансплантатов у реципиентов почек [2]. Исходы у реципиентов других донорских паренхиматозных органов (легкие, сердце, поджелудочная железа) не установлены. Влияние НСV-инфекции на выживаемость при *трансплантации легких* (ТЛ) пока неясно и остается предметом обсуждения. Мы сообщаем о двух случаях успешного лечения НСV-инфекции с помощью даклатасвира и асунапревира у пациентов после ТЛ.

Клинические наблюдения

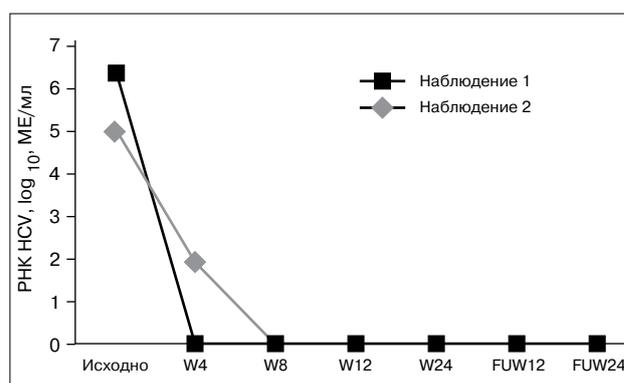
Наблюдение 1. Больная, 31 год, перенесла трансплантацию обоих легких в связи с первичной цилиарной дискинезией тяжелой степени. Инфекция, вызванная НСV генотипа 1b, была выявлена у пациентки во время обследования перед ТЛ. Иммуносупрессивная терапия включала такролимус (2 мг 2 раза в сутки), микофенолата мофетил (500 мг 2 раза в сутки) и метилпреднизолон (4 мг один раз в сутки). Исходный уровень *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) составлял 65 Ед/л, вирусная нагрузка — 92000 МЕ/мл. Фиброз печени был выражен в минимальной степени (эластометрия печени — 6,8 кПа, фиброскан). Перед началом лечения NS5A (L31 и -Y93) и NS3 (D168)-резистентных вариантов НСV не выявлено.

Наблюдение 2. Больной, 36 лет, с двусторонней ТЛ в анамнезе, проведенной в возрасте 33 лет в связи с тяжелой *хронической обструк-*

тивной болезнью легких (ХОБЛ). В результате планового обследования по поводу ХОБЛ в возрасте 24 лет была обнаружена РНК НСV генотипа 1b. Иммуносупрессивная терапия включала такролимус (1,5 мг 2 раза в сутки), микофенолата мофетил (500 мг 2 раза в сутки) и метилпреднизолон (4 мг один раз в сутки). Исходный уровень АлАТ составлял 79 Ед/л, вирусная нагрузка — 1860000 МЕ/мл. При биопсии печени выявлен фиброз степени F0/A1 по шкале METAVIR.

Пациентам были назначены даклатасвир (60 мг в сутки) и асунапревир (100 мг 2 раза в сутки) в течение 24 нед. Начиная с 4-й недели терапии (наблюдение 2) и 8-й недели (наблюдение 1), РНК НСV уже не обнаруживали, при последующем наблюдении через 12 и 24 нед после окончания лечения результаты анализов у обоих пациентов были отрицательными (см. рисунок). Отмечена нормализация активности АлАТ у обоих пациентов через 4 нед терапии.

В последующем пациенты находились под тщательным наблюдением с целью выявления возможных нежелательных явлений и межлекарственного взаимодействия. В процессе лечения и последующего наблюдения суточную дозу такролимуса корректировали в зависимости от его concentra-



Динамика вирусной нагрузки во время и после лечения
Dynamics of a viral load before and after treatment

Концентрация такролимуса в крови (нг/мл)/суточная доза (мг)

	Исходное значение	Период лечения, неделя				Последующее наблюдение (24-я неделя)
		2-я	4-я	8-я	12–24-я	
Наблюдение 1	10,9/4	—	5,7/5	3,4/8	9–11/8	10,7/8
Наблюдение 2	9,9/3	11,8/2	10,7/2	5,1/3	9,8–10,8/3,5	8,9/3

ции в крови (см. таблицу). Дозы микофенолата мофетила или метилпреднизолона не изменяли. В обоих случаях функция почек и трансплантата оставалась неизменной в течение всего периода лечения и наблюдения. Нежелательные явления не возникали.

Обсуждение

Как было отмечено ранее, после трансплантации печени возврат HCV наблюдается у 90–100% больных ХГС и может привести к развитию ЦП в течение 5–10 лет у 20–30% из них [3]. Иммуносупрессия может оказать значительное влияние на риск развития фиброза печени после трансплантации других паренхиматозных органов. Влияние HCV-инфекции на выживаемость больных после ТЛ пока неясно и остается предметом обсуждения. В исследовании, проведенном К.Е. Doucette и соавт. [4], и небольших ретроспективных исследованиях, выполненных Н. Sahi и соавт. [5] и Р. Garcha и соавт. [6], не обнаружено существенных различий в выживаемости пациентов или трансплантатов у HCV-положительных и HCV-отрицательных реципиентов донорских легких. В исследовании, проведенном А. Koenig и соавт. [7], и небольшой серии исследований, включавшей трех пациентов, заразившихся HCV после ТЛ [8], наоборот, установлено, что у реципиентов донорских легких инфицирование HCV после трансплантации обуславливает неблагоприятный прогноз.

Благодаря внедрению в клиническую практику *противовирусных препаратов прямого действия* (ПППД) появилась возможность лечить HCV-инфекцию у пациентов после трансплантации паренхиматозных органов. Применение ПППД при ХГС позволяет добиться излечения более чем 90% больных как в клинических исследованиях, так и в реальной практике.

Мы сообщаем о двух случаях успешного лечения HCV-инфекции с помощью даклатасвира и асунапревира у пациентов после ТЛ. Комбинация даклатасвира, ингибитора неструктурного белка 5А, и асунапревира, ингибитора протеазы, обеспечивает устойчивый вирусологический ответ через 24 нед терапии у 82–91% пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b, ранее не получавших лечения, и пациентов, не ответивших на терапию пегилированным интерфероном и рибавирином или не переносивших ее [9]. Данная комбинация была одобрена в качестве средства для лечения HCV-инфекции в России, Японии и странах Юго-Восточной Азии. Что касается реальной клинической практики, сообщалось об успешном применении комбинированной терапии даклатасвиром и асунапревиром в посттрансплантационном периоде у пациентов с тяжелым холестатическим гепатитом [10] и ЦП, развившимся после пере-

садки печени [11]. Потенциальным ограничением, которое следует принимать во внимание, является возможное снижение эффективности комбинированной терапии даклатасвиром и асунапревиром у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b и исходными NS3-D168, NS5A-L31 или -Y93 мутациями вируса [12]. Таким образом, перед началом лечения рекомендуется провести обследование для выявления преобладающих вариантов вируса, которые могут быть устойчивы к лечению. В наблюдении 1 при первоначальном обследовании мутации вируса не обнаружены.

Опыт исключительно перорального применения ПППД после ТЛ ограничен. Случаи успешной терапии ХГС на основе софосбувира у реципиентов трансплантата легких описаны К. Doucette и соавт. [13] и R. D'Ambrosio и соавт. [14]. HCV-инфекция у кандидатов на ТЛ по-прежнему остается относительным противопоказанием к ее выполнению [15], однако применение новых эффективных и безопасных ПППД, не вступающих во взаимодействие с иммуносупрессивными препаратами, может устранить это ограничение.

В литературе описаны случаи изменения сывороточной концентрации такролимуса во время лечения асунапревиром и даклатасвиром, при этом, как правило, в первые 1–2 нед лечения отмечается транзиторный рост концентрации такролимуса, а затем — ее снижение, в связи с чем может потребоваться увеличение дозы такролимуса [16]. В нашем первом наблюдении на 2-й неделе лечения концентрацию такролимуса не определяли, но с 4-й недели было отмечено ее снижение по сравнению с исходной, поэтому потребовалось увеличить суточную дозу такролимуса (с 4 до 5 мг, а затем до 8 мг), во втором наблюдении на 2–4-й неделе отмечено увеличение концентрации такролимуса (доза такролимуса была снижена с 3 до 2 мг), которая в последующем вернулась к исходным значениям (суточная доза такролимуса была повышена до 3–3,5 мг). Таким образом, в ходе лечения асунапревиром и даклатасвиром, возможно, необходим более тщательный мониторинг сывороточной концентрации такролимуса.

Заключение

В статье представлены первые случаи применения комбинации даклатасвира с асунапревиром при лечении ХГС у реципиентов донорских легких. Данное лечение позволило добиться устойчивого вирусологического ответа без выраженных нежелательных явлений и проиллюстрировало более мягкое и управляемое влияние на концентрацию такролимуса в крови. Комбинацию даклатасвира с асунапревиром можно рассматривать как подходящий вариант терапии HCV-инфекции у пациентов после трансплантации паренхиматозных органов.

Конфликт интересов. Ни у кого из авторов нет коммерческих отношений, которые могли бы представлять конфликт интересов в связи с представленной публикацией, за исключением Джамила Абдурахманова, который является докладчиком, и получил гранты на лекции и клинические исследования от «Merck», «Janssen», «Roche», «Novartis» и «BMS».

Conflict of interests. None of the authors has any commercial relations which could cause conflict of interests within the presented publication, except for Jahmal Abdurakhmanov who is a speaker and received grants for lectures and clinical researches from «Merck», «Janssen», «Roche», «Novartis» and «BMS» companies.

Список литературы / References

1. Всемирная организация здравоохранения. Глобальное предупреждение и ответные действия (GAR). *Hepatitis C*. 2012 (<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whodscsrlyo2003/en/index4.html>) [World Health Organization. Global Alert and Response (GAR). *Hepatitis C*. 2012 (<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whodscsrlyo2003/en/index4.html>)].
2. Breitenfeldt M., Rasenack J., Berthold H. et al. Impact of hepatitis B and C on graft loss and mortality of patients after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2002; 16:130-6.
3. Neumann U., Berg T., Bahra M. et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation* 2004; 77:226-31.
4. Doucette K.E., Halloran K., Kapasi A., Lien D., Weinkauff J.G. Outcomes of lung transplantation in recipients with hepatitis C virus infection. *Am J Transplant* 2016; 16:2445-52.
5. Sahi H., Zein N., Mehta A., Blazey H., Meyer K., Budev M. Outcomes after lung transplantation in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:466-71.
6. Garcha P., Fadul R., Kapoor A. et al. Long-Term Outcomes of Lung Transplantation (LT) in Hepatitis C Positive (HCV⁺) Patients. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32:4S, A108.
7. Koenig A., Stepanova M., Saab S., Ahmed A., Wong R., Younossi Z.M. Long-term outcomes of lung transplant recipients with hepatitis C infection: a retrospective study of the U.S. transplant registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44:271-8.
8. Carreno M., Piedad U., Maite L. et al. Hepatitis C virus infection after lung transplantation: Dim prognosis. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:224.
9. Manns M., Pol S., Jacobson I. et al; HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014; 384:1597-605.
10. Ueda Y., Kaido T., Hatano E., Ohtsuru S., Uemoto S. Safe and effective treatment with daclatasvir and asunaprevir in a liver transplant recipient with severe cholestatic hepatitis C. *Hepatol Res* 2015; 45:1360-2.
11. Ozaras R., Mete B., Yemisen M., Balkan I., Alkan M., Tabak F. Successful treatment of post-transplant hepatitis C virus cirrhosis with daclatasvir and asunaprevir (letter to editor). *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24:393-4.
12. Kumada H., Suzuki Y., Ikeda K. et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic hcv genotype 1b infection. *Hepatology* 2014; 59:2083-91.
13. Doucette K., Sumner S., Weinkauff J. Treatment of hepatitis C in a lung transplant recipient with sofosbuvir and daclatasvir. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35(6):840-1.
14. D'Ambrosio R., Aghemo A., Rossetti V., Carrinola R., Colombo M. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus in patients who underwent lung transplant: case series and review of the literature. *Liver International* 2016; 1-5. DOI: 10.1111/liv.13203
15. Weill D., Benden C., Corris P.A. et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 – An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34:1-15.
16. Ueda Y., Uemoto S. Decreased tacrolimus concentration following a temporal increase during interferon-free therapy with asunaprevir and daclatasvir in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplant International* 2016; 29:119-21.

Проект Национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов»

(По результатам совещания группы экспертов, г. Москва, 01.04.2017)

Е.Л. Насонов¹, В.Т. Ивашкин², Н.Н. Яхно², А.И. Мартынов³, Г.П. Арутюнов⁴, А.Е. Каратеев¹, Л.И. Алексеева¹, Н.В. Чичасова², М.А. Евсеев⁵, М.Л. Кукушкин⁶, А.М. Лила¹, А.П. Ребров⁷, Д.С. Новикова¹, С.С. Копенкин⁴, Г.Р. Абузарова⁸, К.В. Скоробогатых⁹, Т.Л. Лапина², Т.В. Попкова¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

⁶ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», г. Москва, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», г. Саратов, Российская Федерация

⁸ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

⁹ ООО «Университетская клиника головной боли», г. Москва, Российская Федерация

Каратеев Андрей Евгеньевич — доктор медицинских наук, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Контактная информация: aekarateev@rambler.ru; 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34А

Karateyev Andrey Y. — MD, PhD, Nasonova research institute of rheumatology. Contact information: aekarateev@rambler.ru; 115522, Moscow, Kashirskoye highway, 34A

Поступила: 15.05.2017 / Received: 15.05.2017

National clinical guidelines (summary) of Association of rheumatologists of Russia, Russian gastroenterological association, Russian Association for the study of pain «Rational treatment by non-steroidal anti-inflammatory drugs»: the draft (Data of the expert board meeting, Moscow, 01.04.2017)

Ye.L. Nasonov¹, V.T. Ivashkin², N.N. Yakhno², A.I. Martynov³, G.P. Arutyunov⁴, A.Ye. Karateyev¹, L.I. Alekseyeva¹, N.V. Chichasova², M.A. Evseyev⁵, M.L. Kukushkin⁶, A.M. Lila¹, A.P. Rebrov⁷, D.S. Novikova¹, S.S. Kopenkin⁴, G.R. Abuzarova⁸, K.V. Skorobogatykh⁹, T.L. Lapina², T.V. Popkova¹

¹ Federal state government-financed scientific institution «Nasonova research institute of rheumatology», Moscow, the Russian Federation

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³ Federal state government-financed educational institution of higher education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁴ Federal state autonomous educational institution of higher education «Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁵ Federal state government institution «Hospital No. 1» Presidential of the Russian Federation General affairs department, Moscow, Russian Federation

⁶ Federal state government-financed scientific institution «Institute of General Pathology and Pathophysiology», Moscow, Russian Federation

⁷ State educational government-financed institution of higher professional education «Razumovsky Saratov State Medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation

⁸ Gertsen Moscow oncological research institute, branch Federal government-financed institution «National Medical Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁹ LLC «University Headache Clinic», Moscow, the Russian Federation

Для цитирования: Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Яхно Н.Н., Мартынов А.И., Арутюнов Г.П., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Лиля А.М., Ребров А.П., Новикова Д.С., Копенкин С.С., Абузарова Г.Р., Скоробогатых К.В., Лапина Т.Л., Попкова Т.В. Проект Национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» (По результатам совещания группы экспертов, г. Москва, 01.04.2017). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):69-75
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-69-75

For citation: Nasonov Ye.L., Ivashkin V.T., Yakhno N.N., Martynov A.I., Arutyunov G.P., Karateyev A.Ye., Alekseyeva L.I., Chichasova N.V., Evseyev M.A., Kukushkin M.L., Lila A.M., Rebrov A.P., Novikova D.S., Kopenkin S.S., Abuzarova G.R., Skorobogatykh K.V., Lapina T.L., Popkova T.V.. National clinical guidelines (summary) of Association of rheumatologists of Russia, Russian gastroenterological association, Russian Association for the study of pain «Rational treatment by non-steroidal anti-inflammatory drugs»: the draft (Data of the expert board meeting, Moscow, 01.04.2017). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):69-75
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-69-75

Боль — основное, наиболее тяжелое проявление острых заболеваний и травм, а также хронических болезней человека. Разработка методов эффективного контроля боли объединяет усилия представителей многих медицинских специальностей. Принципиальное значение имеют четкое понимание целей противоболевой терапии и единый патогенетический подход, основанный на использовании фармакологических и нефармакологических средств с различным механизмом действия.

Основным средством лечения острой и хронической боли являются *нестероидные противовоспалительные препараты* (НПВП). Их характеризуют ясный механизм действия, доказанная эффективность, удобство применения и доступность. При некоторых хронических ревматических заболеваниях НПВП играют роль важного патогенетического средства, не только устраняющего симптомы, но и замедляющего прогрессирование болезни.

К сожалению, НПВП могут вызывать широкий спектр *неблагоприятных явлений* (НЯ), представляющих серьезную угрозу для здоровья и жизни пациентов, поэтому при применении НПВП необходимо использовать методы эффективной профилактики лекарственных осложнений.

В начале 2015 г. был представлен проект рекомендаций по рациональному использованию НПВП, включающий алгоритм выбора лекарства с учетом наличия факторов риска возникновения НЯ со стороны *сердечно-сосудистой системы* (ССС) и *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Однако за последние 2 года появились новые данные, касающиеся эффективности и безопасности НПВП, в связи с чем возникла необходимость пересмотра и дополнения отдельных положений предыдущей версии рекомендаций, прежде всего представлений о сердечно-сосудистых осложнениях терапии НПВП.

Таблица 1

Уровни доказательности

Градация рекомендаций	Уровень доказательности	Источник	
А	1	1a	Систематические обзоры РКИ*, выполненных на высоком методическом уровне и с включением однородных групп пациентов
		1b	Отдельные РКИ, результаты которых имеют узкий доверительный интервал
		1c	Отдельные РКИ, результаты которых имеют риск расхождения
В	2	2a	Систематические обзоры когортных исследований
		2b	Отдельные когортные исследования, включающие исследования невысокого методического уровня
		2c	Неконтролируемые когортные исследования
	3	3a	Систематический обзор однотипных популяционных исследований случай – контроль
		3b	Отдельные исследования случай – контроль
С	4	Серии наблюдений или отдельные когортные/популяционные исследования невысокого методического уровня	
Д	5	Мнение экспертов или лабораторные данные	

* РКИ – рандомизированные контролируемые исследования.

Результаты совещания

После обсуждения экспертами на основании анализа данных клинических и эпидемиологических исследований, рекомендаций российских и международных врачебных сообществ, опыта практической работы был принят ряд положений, касающихся рационального применения НПВП. При разработке этих положений определяли следующие уровни доказательности (табл. 1).

Представленные далее положения будут использованы в качестве основы для формирования национальных рекомендаций по рациональному применению НПВП в клинической практике, включающих все необходимые пояснения, литературные источники (данные основных клинических и эпидемиологических исследований), а также полную библиографию.

Основные положения, характеризующие эффективность НПВП

1. Все НПВП при длительном применении в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) имеют равный обезболивающий потенциал (1a).

2. Эффективность НПВП в целом зависит от дозы. Использование более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие (1b).

3. Использование инъекционных форм НПВП (внутривенное и внутримышечное введение),

а также быстрорастворимых препаратов для приема внутрь может иметь преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта в сравнении с приемом стандартных таблеток и капсул (1b). В то же время нет однозначных данных о том, что НПВП в виде инъекций или быстрорастворимых форм для приема внутрь имеют преимущества перед пероральными формами в выраженности обезболивающего и противовоспалительного действия при проведении лечения более 1 дня (1b).

4. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах более эффективны, чем парацетамол в максимальной терапевтической дозе 4 г/сут (1a).

5. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах при лечении хронической боли не уступают по эффективности «мягким» опиоидным препаратам (1a).

6. Использование НПВП в периоперационном периоде и в качестве дополнительного средства для контроля боли у онкологических больных позволяет повысить эффективность обезболивания, снизить потребность в наркотических анальгетиках и частоту возникновения НЯ, связанных с приемом опиоидов (1a).

7. При хронических ревматических заболеваниях длительное непрерывное использование НПВП обеспечивает лучший контроль симптомов, чем прием этих препаратов в режиме «по требованию» (1b).

8. Длительный прием НПВП при остеоартрите и подагрическом артрите в ряде случаев спосо-

Таблица 2

Основные факторы риска возникновения НПВП-ассоциированных осложнений

Риск осложнений со стороны ЖКТ		Риск сердечно-сосудистых осложнений	
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией) ЖКК или перфорация в анамнезе Прием аспирина в низких дозах или иных антиагрегационных средств и/или антикоагулянтов для профилактики атеротромбоза	Очень высокий	Установленный диагноз заболевания ССС (ИМ, ОКС, реваскуляризация коронарных и других артерий, ОНМК/ТИА, клинически выраженная ИБС, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, ХСН); Документально подтвержденный значимый субклинический атеросклероз сонных и коронарных артерий Осложненный СД (с повреждением органов-мишеней или другими ФР) ХБП (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²) SCORE ≥ 10%
		Высокий	Значимо повышенные ФР (ОХС ≥ 8 ммоль/л или ЛПНП > 6 ммоль/л, или АД ≥ 180/100 мм рт. ст.), ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м ²) СД без поражения органов-мишеней (за исключением молодых пациентов с СД 1-го типа без ФР) SCORE ≥ 5–<10%
Умеренный	Пожилой возраст (65 лет и более), диспепсия, курение, прием ГК, инфицированность <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>)	Умеренный	SCORE ≥ 1– < 5%
Низкий	Отсутствие факторов риска	Низкий	SCORE < 1%

Условные обозначения. ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ГК – глюкокортикоиды, ИМ – инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФР – фактор риска, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, АД – артериальное давление.

бен уменьшить частоту возникновения рецидивов болезни (1b).

9. Длительное применение НПВП может замедлить прогрессирование спондилоартритов, в связи с чем его следует рассматривать как патогенетическую терапию этой группы ревматических заболеваний (1a).

10. Локальные формы НПВП обладают доказанной обезболивающей и противовоспалительной эффективностью при лечении остеоартрита (1a).

Основные положения, касающиеся НЯ, связанных с приемом НПВП

1. Все НПВП могут вызывать НЯ со стороны ЖКТ: диспепсию (боль и дискомфорт в эпигастриальной области), язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, *железодефицитную анемию* (ЖДА), в том числе вследствие поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника.

2. Все НПВП могут вызывать НЯ со стороны ССС (дестабилизацию артериального давления и сердечную недостаточность), повышать риск сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокар-

да, ишемический инсульт) и сердечно-сосудистую смертность.

3. Все НПВП могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии их заболеваний), а в ряде случаев – вызывать выраженные нефро- и гепатотоксические реакции.

4. НПВП могут повышать риск кровотечения при оперативных вмешательствах и травматичных медицинских манипуляциях.

5. НПВП могут вызывать гематологические осложнения, кожные аллергические реакции и бронхоспазм.

6. Риск развития НЯ со стороны ЖКТ и ССС существенно различается при использовании разных НПВП (1a).

Основные факторы риска возникновения НПВП-ассоциированных осложнений представлены в табл. 2.

Основные положения, касающиеся профилактики осложнений, связанных с приемом НПВП

1. Основной метод профилактики – учет факторов риска, их коррекция (по возможности)

Таблица 3

Алгоритм назначения НПВП (с изменениями, 2017 г.)

Риск осложнений		ССС		
		низкий	умеренный и высокий	очень высокий
ЖКТ	Низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим сердечно-сосудистым риском: напроксен, целекоксиб, ибупрофен в низких дозах (≤ 1200 мг/сут)	По возможности избегать назначения любых НПВП**
	Умеренный	Неселективные НПВП + ИПП, селективные НПВП	Целекоксиб* или Напроксен* + ИПП	
	Высокий	Целекоксиб или эторикокиб + ИПП	Целекоксиб* + ИПП	

* Рекомендуемая доза при длительном применении для целекоксиба 200 мг/сут, напроксена 500 мг/сут.

** **Дополнение.** Возможность назначения НПВП лицам, у которых очень высок сердечно-сосудистый риск, следует обсуждать лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза от применения НПВП превышает вероятный вред, связанный с риском развития осложнений со стороны ССС. Решение о таком назначении лечащий врач принимает при обязательном согласовании с пациентом. При лечении таких больных НПВП следует применять в минимальной эффективной дозе кратковременным курсом, достаточным для достижения требуемого клинического эффекта. Препаратом выбора в этой ситуации следует считать напроксен.

и назначение НПВП с более благоприятным профилем сердечно-сосудистой безопасности (В).

2. Дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ является назначение *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) (А).

3. Дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки может быть назначение ребамипида (В).

4. Не следует назначать аспирин в низких дозах или другие антитромботические/антикоагулянтные средства для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приемом НПВП, пациентам, у которых нет для этого определенных показаний (В).

5. Не существует эффективных медикаментозных методов нефро- и гепатопротекции для снижения риска возникновения НПВП-ассоциированных осложнений.

Алгоритм назначения НПВП представлен в табл. 3.

Основные положения, характеризующие безопасность отдельных НПВП (данные РКИ и соответствующего мета-анализа)

1. Наименьший риск развития ЖКК, язв, диспепсии и ЖДА при лечении целекоксибом, в том числе у больных с факторами риска (1а).

2. Эторикокиб реже вызывает диспепсию и бессимптомные язвы, но не ЖКК, в том числе из дистальных отделов ЖКТ, в сравнении с неселективными НПВП (1а).

3. Ацеклофенак, мелоксикам и нимесулид реже вызывают диспепсию (1а) и бессимптомные язвы, чем неселективные НПВП (2с). Риск развития ЖКК при использовании ацеклофенака, мелоксикама и нимесулида может быть ниже, чем при использовании других неселективных НПВП (2а).

4. Осложнения со стороны ССС при использовании НПВП следует рассматривать как собственные всем препаратам данной лекарственной группы, риск развития которых зависит от индивидуальных особенностей препарата и используемой дозы, но не от селективности в отношении ЦОГ-2 (1а).

5. Напроксен и целекоксиб в меньшей степени способствуют дестабилизации артериального давления и развитию сердечной недостаточности (1а).

6. Использование напроксена не ассоциируется со значимым повышением сердечно-сосудистой смертности (2а).

Рекомендации по контролю НЯ при длительном применении НПВП

Планируя длительное применение НПВП, следует провести тщательное обследование пациента для выявления коморбидной патологии, а также рассмотреть возможность дополнительной коррекции имеющихся факторов риска.

1. Для снижения риска возникновения НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов, нуждающихся в приеме НПВП, целесообразны диагностика инфекции *H. pylori* и решение вопроса о проведении курса антигеликобактерной терапии. Тестирование на *H. pylori* и проведение курса антигеликобактерной терапии в случае выявле-

Таблица 4

Контроль НЯ при длительном использовании НПВП

НЯ	Диагностика		Мероприятия по снижению риска
	методы диагностики	кратность	
НПВП-гастропатия	Эзофагогастродуоденоскопия	Каждые 12 мес или по показаниям	Профилактический прием ИПП, прием ребамипида, эрадикация <i>H. pylori</i>
	Оценка жалоб, выявление признаков ЖКК (кал черного цвета, рвота «кофейной гущей», тахикардия, гипотония и др.)	Во время каждого визита (не реже 1 раза в 3 мес)	
НПВП-энтеропатия	Уровень гемоглобина	Каждые 3 мес	Профилактический прием ребамипида
	Капсульная эндоскопия	По показаниям	
Сердечно-сосудистые	Оценка жалоб, измерение АД	Через 2–4 нед после начала приема НПВП, затем не реже 1 раза в 3 мес	Рациональный подбор кардиопротективной терапии (гипотензивной, гиполипидемической, улучшающей сократительную функцию сердца, антиагрегантной/антикоагулянтной)
	СМАД, СМЭКГ	При наличии АГ: перед назначением НПВП, через 2–4 нед после начала приема НПВП, затем каждые 6 мес или по показаниям	
	СМАД, ЭхоКГ, нагрузочные тесты, определение NT-проBNP	При наличии высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска до назначения НПВП, затем по показаниям	
НПВП-нефропатия	Контроль СКФ	Перед назначением НПВП, через 2–4 нед после начала приема НПВП, затем каждый месяц, кратный цифре, полученной при делении значения СКФ на 10*	Тщательный контроль АД, гликемии (при наличии СД 2-го типа)
	Микроальбуминурия (А2), суточная протеинурия, общий анализ мочи, УЗИ, УЗДГ почечных артерий, КТ почек	При подозрении на наличие патологии почек по показаниям в режиме динамического наблюдения в период приема НПВП	

*Например, при СКФ = 60 мл/мин/1,73 м² определение СКФ не реже 1 раза в 6 мес.

ния инфекции показаны всем больным, имевшим в анамнезе язвы или эрозии желудка и/или двенадцатиперстной кишки, а также больным, нуждающимся в длительном приеме ИПП, во избежание миграции *H. pylori* и развития атрофического гастрита тела желудка.

2. Для снижения риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений рекомендуют:

- соблюдение здорового образа жизни (правильное питание, регулярная физическая активность);
- отказ от курения;
- контроль массы тела, ее снижение при исходном повышении индекса массы тела (≥ 30 кг/м²);
- диагностика *артериальной гипертензии* (АГ) и дислипидемии, их медикаментозная коррекция для достижения целевого уровня АД (для большинства больных <140/90 мм рт. ст., у больных СД <140/85 мм рт. ст.) и ХС ЛПНП (риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений: низкий/умеренный — ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л,

высокий — ХС ЛПНП >2,6 ммоль/л, очень высокий — ХС ЛПНП >1,8 ммоль/л).

Следует принимать во внимание, что НПВП могут снижать гипотензивный эффект бета-адреноблокаторов, *ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента* (иАПФ) и *блокаторов рецепторов к ангиотензину II* (БРА), но не блокаторов медленных кальциевых каналов.

При выявлении повышенного сердечно-сосудистого риска (SCORE >5%) или наличии диагностированного заболевания ССС показана консультация кардиолога, в том числе для решения вопроса о необходимом объеме обследования (дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, определение жесткости сосудистой стенки, *эхокардиография* (ЭхоКГ), *суточное мониторирование ЭКГ* (СМЭКГ) и АД (СМАД), нагрузочные тесты, мультиспиральная КТ сердца и сосудов, коронароангиография, магнитно-резонансная томография сердца, опреде-

ление уровня биомаркера ХСН — NT-proBNP, натриуретического гормона (В-типа) N-концевого пропептида). Вопросы дальнейшего ведения пациентов с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском, нуждающихся в регулярном приеме НПВП, должны быть согласованы с кардиологом.

Сочетание НПВП с аспирином и/или клопидогрелем ассоциируется с повышением риска возникновения осложнений со стороны ЖКТ. Кроме этого, при одновременном приеме ибупрофена, напроксена и аспирина в низких дозах возможно снижение антиагрегантного эффекта последнего. При необходимости назначения комбинации НПВП и антиагрегантов целесообразно их применение за 2 ч до приема НПВП. Следует по возможности минимизировать дозу и длительность приема НПВП в случае проведения двойной антиагрегантной терапии. Если пациенты принимают пероральные антикоагулянты, предпочтительнее назначение цеlexоксиса, так как неселективные НПВП ассоциируются с высоким риском возникновения ЖКК.

3. Для снижения риска нефротоксических осложнений рекомендуют:

- тщательный контроль АД при наличии АГ. Следует с осторожностью назначать иАПФ/БРА в комбинации с мочегонными средствами из-за повышения риска возникновения нефротоксических реакций на фоне приема НПВП;

- тщательный контроль гликемии при наличии СД 2-го типа;

- ограничение потребления поваренной соли;
- не допускать развития гиповолемии: регулярный прием не менее 2 л жидкости, особенно в жаркие дни;

- регулярный контроль СКФ на фоне приема НПВП: расчетные методы по уровню креатинина СКД-ЕРІ, Кокрофта–Голта (не следует использовать у пациентов с отеками, связанными с задержкой жидкости, у лиц с ожирением из-за возможности неточной оценки функции почек), проба Реберга–Тареева;

- у больных с СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² избегать регулярного применения НПВП в высоких дозах и использования НПВП с длительным периодом полувыведения.

Суммарно рекомендации по контролю НЯ представлены в табл. 4.

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника

В.Т. Ивашкин¹, Ю.А. Шельгин², Е.К. Баранская¹, Е.А. Белоусова³, А.Г. Бениашвили⁴,
С.В. Васильев⁵, А.О. Головенко², О.В. Головенко⁶, Е.Г. Григорьев⁷, Н.В. Костенко⁸,
Т.Л. Лапина¹, И.Д. Лоранская⁶, О.С. Ляшенко¹, И.В. Маев⁹, Е.А. Полуэктова¹,
В.Г. Румянцев¹⁰, В.М. Тимербулатов¹¹, А.С. Трухманов¹, О.Ю. Фоменко²,
И.Л. Халиф², Е.Ю. Чашкова⁷, А.А. Шептулин¹, О.С. Шифрин¹, В.В. Яновой¹²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России,
г. Москва, Российская Федерация

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского», г. Москва, Российская Федерация

⁴ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва, Российская Федерация

⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

⁷ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», г. Иркутск, Российская Федерация

⁸ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Астрахань, Российская Федерация

⁹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

¹⁰ООО «Он-клиник», г. Москва, Российская Федерация

¹¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа,
Российская Федерация

¹²ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Благовещенск,
Российская Федерация

Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology

V.T. Ivashkin¹, Yu.A. Shelygin², Ye.K. Baranskaya¹, Ye.A. Belousova³, A.G. Beniashvili⁴,
S.V. Vasilyev⁵, A.O. Golovenko², O.V. Golovenko⁶, Ye.G. Grigoryev⁷, N.V. Kostenko⁸,
T.L. Lapina¹, I.D. Loranskaya⁶, O.S. Lyashenko¹, I.V. Mayev⁹, Ye.A. Poluektova¹,
V.G. Rummyantsev¹⁰, V.M. Timerbulatov¹¹, A.S. Trukhmanov¹, O.Yu. Fomenko², I.L. Khalif²,
E.Yu. Chashkova⁷, A.A. Sheptulin¹, O.S. Shifrin¹, V.V. Yanovoy¹²

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² Federal government-financed institution «Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare
of the Russian, Moscow, the Russian Federation

Халиф Игорь Львович — профессор ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих»
Минздрава РФ. Контактная информация: ikhalif@yandex.ru; г. Москва, ул. Салыма Адила, д.2

Khalif Igor L. — professor, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Healthcare of the Russian
Federation. Contact information: ikhalif@yandex.ru; Moscow, Salyama Adilya Str., 2

Поступила: 07.12.2016 / Received: 07.12.2016

³ State government-financed healthcare institution of the Moscow region «Vladimirsky Moscow regional research clinical institute», Moscow, the Russian Federation

⁴ Federal government-financed institution «Mental Health Research Center» of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, the Russian Federation

⁵ State educational institution «Saint Petersburg State Pavlov Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, the Russian Federation

⁶ State educational government-financed institution of continuing professional education «Institute of Postgraduate Medical Education» Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

⁷ Federal state government-financed scientific institution «Irkutsk Scientific Center Of Surgery And Traumatology», Irkutsk, Russian Federation

⁸ Federal state government-financed educational institution of higher education «Astrakhan State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, the Russian Federation

⁹ Federal state government-financed educational institution of higher education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

¹⁰ LLC «On-Clinic», Moscow, the Russian Federation

¹¹ Federal state government-financed educational institution of higher education «Bashkir State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, the Russian Federation

¹² Federal state government-financed educational institution of higher education «Amur State Medical Academy» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Blagoveshchensk, the Russian Federation

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В., Головенко А.О., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Лапина Т.Л., Лоранская И.Д., Ляшенко О.С., Маев И.В., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Трухманов А.С., Фоменко О.Ю., Халиф И.Л., Чашкова Е.Ю., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Яновой В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):76-93
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93

For citation: Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K., Belousova Ye.A., Beniashvili A.G., Vasilyev S.V., Golovenko A.O., Golovenko O.V., Grigoryev Ye.G., Kostenko N.V., Lapina T.L., Loranskaya I.D., Lyashenko O.S., Mayev I.V., Poluektova Ye.A., Rummyantsev V.G., Timerbulatov V.M., Trukhmanov A.S., Fomenko O.Yu., Khalif I.L., Chashkova E.Yu., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Yanovoy V.V.. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):76-93
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93

Цель публикации. Познакомить практикующих врачей с новейшими рекомендациями РГА, основанными на принципах доказательной медицины, по диагностике, рациональной фармакотерапии синдрома раздраженного кишечника (СРК) и тактике ведения больных с этой патологией.

Основные положения. СРК — функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере 1 раз в неделю, которая характеризуется следующими признаками (двумя и более): связана с дефекацией, сочетается с изменением ее частоты и/или формы кала. Эти симптомы должны отмечаться у больного в последние 3 мес при общей продолжительности наблюдения не менее 6 мес. Как и в случае других функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), диагноз СРК может быть установлен на основании соответствия симптомов, наблюдающихся у пациента, Римским критериям IV пересмотра при отсутствии органических заболеваний органов ЖКТ, которые могут послужить причиной возникновения этих симптомов.

В связи со сложностью дифференциальной диагностики, СРК целесообразно рассматривать как диагноз исключения, для установления которого необходимо выполнить следующие исследования: клинический и биохимический анализы крови; определение антител к тканевой трансглутаминазе IgA

Aim of publication. To present recent RGA evidence-based medicine centered guidelines on diagnosis, rational pharmacotherapy and management of irritable bowel syndrome (IBS).

Summary. IBS — is a functional bowel disorder is manifested by recurrent abdominal pain that develops at least once per week and characterized by at least two of the following signs: it is related to bowel movements, associated to the change in stool frequency and/or shape. These symptoms should be present in the patient for the last 3 months at overall duration of observation for six months or more. Similar to other functional gastrointestinal disorders, the diagnosis of IBS can be established at compliance of symptoms to Rome IV criteria and the absence of organic gastrointestinal diseases that could cause patient's symptoms.

Due to complexity of differential diagnostics, IBS should be considered as diagnosis by exclusion that require following investigations: clinical and biochemical blood tests; IgA or IgG anti-tissue transglutaminase antibodies; thyroid hormone levels; fecal occult blood test; glucose or lactulose hydrogen breath test for bacterial overgrowth syndrome; stool test for coliform bacteria, stool test for Clostridium difficile toxins A and B; fecal calprotectin level; abdominal ultrasound; upper and lower endoscopies, at indications – with biopsies.

IBS treatment requires diet and lifestyle modifications, intake of pharmacological agents and psychotherapy.

или IgG; определение уровня гормонов щитовидной железы; анализ кала на скрытую кровь; водородный дыхательный тест с глюкозой или лактулозой для выявления синдрома избыточного бактериального роста; анализ кала для обнаружения бактерий кишечной группы, токсинов А и В *Clostridium difficile*; определение уровня кальпротектина в кале; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; ЭГДС, при необходимости с биопсией; колоноскопия с биопсией.

Лечение больных с СРК заключается в коррекции диеты и образа жизни, приеме фармакологических средств, применении психотерапевтических методов воздействия. Для лечения абдоминальной боли у пациентов с СРК рекомендованы спазмолитики (например, гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид, мебеверин). При лечении больных с СРК с диареей применяют такие препараты, как лоперамида гидрохлорид, диоктаэдрический смектит, невсасывающийся антибиотик рифаксимин и пробиотики. Для лечения больных с СРК с запором используют слабительные средства, увеличивающие объем каловых масс (оболочки семян подорожника), осмотические слабительные средства (макрогол 4000, лактулоза), слабительные средства, стимулирующие моторику кишки (бисакодил). При неэффективности слабительных препаратов возможно назначение энтерокинетики прукалоприда. Применяют агонисты периферических опиоидных рецепторов (тримебутин малеат), нормализующие двигательную активность кишечника благодаря влиянию на различные подтипы периферических опиоидных рецепторов, препарат комбинированного действия растительного происхождения STW 5.

Заключение. Выполнение клинических рекомендаций может способствовать своевременному установлению диагноза и улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с различными клиническими вариантами СРК. СРК характеризуется волнообразным течением с чередованием периодов обострения, нередко провоцируемого психоэмоциональными стрессами, и ремиссии. Риск развития органических заболеваний кишечника у больных с СРК не выше, чем в популяции.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, диарея, запор, спазмолитики, лоперамида гидрохлорид, диоктаэдрический смектит, пробиотики, слабительные средства, прукалоприд, тримебутин малеат, STW5.

Antispasmodic medications (e.g.: hyoscine butylbromide, pinaverium bromide, mebeverine) are recommended for abdominal pain relief. For diarrhea-predominant IBS such medications as loperamide hydrochloride, dioctaedric smectite, non-absorbable antibiotic rifaximin and probiotics may be prescribed. For treatment of IBS with constipation use of bulking agents (psyllium), osmotic laxatives (macrogol 4000, lactulose), laxatives stimulating intestinal motility (bisacodyl) may be applied. Enterokinetic agent prucalopride may be prescribed at inefficacy of laxatives. Peripheral opioid agonists (trimebutine maleate) normalizing intestinal motor activity via action on different subtypes of peripheral opioid receptors, combined plant-derived medication STW 5 are applied as well.

Conclusion. Implementation of clinical guidelines can determine timely diagnosis and treatment of various IBS types. The IBS is characterized by scalloping course with relapse periods that are provoked by psychoemotional stress and remissions. The risk of organic bowel diseases IBS patients is not higher, than in total population.

Key words: irritable bowel syndrome, diarrhea, constipation, spasmolytics, loperamide hydrochloride, dioctaedric smectite, probiotics, laxatives, prucalopride, trimebutine maleate, STW5.

1. Краткая информация

1.1. Определение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере 1 раз в неделю, которая характеризуется следующими признаками (двумя или более): связана с дефека-

цией, сочетается с изменением ее частоты и/или формы кала. Эти симптомы должны отмечаться у больного в последние 3 мес при общей продолжительности наблюдения не менее 6 мес.

1.2. Этиология и патогенез

Согласно современной концепции патогенеза СРК, в формировании заболевания важную роль играют генетическая предрасположенность и психосоциальные факторы: стрессовые ситуации,

Таблица 1

Бристольская шкала формы кала

Тип 1	Отдельные твердые комки, типа орехов, трудно продвигаются
Тип 2	В форме колбаски, но комковатый
Тип 3	В форме колбаски, но с ребристой поверхностью
Тип 4	В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий
Тип 5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями
Тип 6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный кал
Тип 7	Водянистый, без твердых частиц

нарушение копинга (способности преодолевать стресс) и недостаточная социальная поддержка. Сочетание этих факторов приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности и нарушению моторики кишки.

Однако в настоящее время схема патогенеза может быть дополнена рядом звеньев, касающихся изменений, локализованных на уровне кишечной стенки, таких как увеличение экспрессии сигнальных рецепторов и белков плотных контактов, нарушение цитокинового профиля, наличие неспецифического воспаления, изменение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры.

Представители условно-патогенной и патогенной микрофлоры, обладающие факторами адгезии и проникающие в лимфоидные фолликулы, запускают каскад иммунных реакций, приводящих к развитию воспаления в кишечной стенке. Так, в публикациях последних лет приводятся данные о повышении уровня интраэпителиальных лимфоцитов, плазматических клеток, лимфоцитов, тучных клеток в слизистой оболочке кишечника пациентов с СРК.

Информация о наличии воспаления трансформируется в электрический сигнал, который по чувствительным нервным волокнам проводится к спинно-мозговому ганглию, откуда центральные аксоны через задние корешки направляются в задний рог спинного мозга, что приводит к гиперактивации высших нервных центров, в первую очередь лимбической системы, и усилению эфферентной иннервации кишечника.

Согласно данным, приводимым в современной литературе, сопутствующие тревожные, депрессивные, ипохондрические расстройства отмечаются у 75–100% больных с СРК. В ряде случаев клинически значимое сопутствующее психическое расстройство может привести к увеличению выраженности гастроэнтерологических симптомов.

1.3. Эпидемиология

СРК наблюдается у 10–15% населения, однако лишь 25–30% из этих больных обращаются за медицинской помощью. У женщин СРК развивается чаще, чем у мужчин. Диагноз у большинства больных устанавливается в возрасте от 30 до

50 лет. Достаточно часто, у 15–44,6% больных, СРК сочетается с синдромом функциональной диспепсии (СФД).

Наличие СРК не сопровождается повышением риска развития колоректального рака или воспалительных заболеваний кишечника, а также увеличением смертности. Несмотря на то что СРК не оказывает влияния на смертность, заболевание может существенно ухудшать качество жизни пациентов [1] и приводит к значительным прямым и косвенным затратам на его диагностику и лечение [2].

1.4. Кодирование по МКБ-10

K58.0 — синдром раздраженного кишечника с диареей

K58.9 — синдром раздраженного кишечника без диарей

1.5. Классификация

Для описания консистенции кала можно использовать Бристольскую шкалу формы кала, согласно которой плотному калу соответствуют типы 1 и 2, а жидкому — типы 6 и 7 (табл. 1).

При классификации СРК в зависимости от характера изменений формы кала выделяют:

- *СРК с запором* (СРК-З): более чем в 25% дефекаций форма кала соответствует типам 1–2 по Бристольской шкале, менее чем в 25% — типам 6–7. Альтернативный вариант постановки диагноза данного варианта заболевания: пациент сообщает, что у него отмечается преимущественно запор (типы 1–2 по Бристольской шкале);

- *СРК с диареей* (СРК-Д): более чем в 25% дефекаций форма кала соответствует типам 6–7 по Бристольской шкале, менее чем в 25% — типам 1–2. Альтернативный вариант постановки диагноза данного варианта заболевания: пациент сообщает, что у него наблюдается преимущественно диарея (типы 6–7 по Бристольской шкале);

- *смешанный вариант СРК* (СРК-М): более чем в 25% дефекаций форма кала соответствует типам 1–2 по Бристольской шкале и более чем в 25% — типам 6–7. Альтернативный вариант постановки диагноза данного варианта заболевания: пациент сообщает, что у него возникает как запор (более чем в ¼ всех дефекаций), так и диа-

рея (более чем в ¼ всех дефекаций), что соответствует типам 1–2 и 6–7 по Бристольской шкале;

- *неклассифицируемый вариант СРК (СРК-Н)*: жалобы пациента соответствуют диагностическим критериям СРК, но этого недостаточно, для того чтобы были диагностированы первые три варианта заболевания.

2. Диагностика

Как и в случае других нарушений функций *желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)*, диагноз СРК может быть установлен на основании соответствия симптомов, наблюдающихся у пациента, Римским критериям IV пересмотра при отсутствии органических заболеваний ЖКТ, которые могут послужить причиной возникновения этих симптомов.

Согласно Римским критериям IV [3], СРК диагностируют при наличии следующих симптомов: рецидивирующая боль в животе, возникающая по меньшей мере 1 раз в неделю, характеризующаяся следующими признаками (двумя или более):

- связана с дефекацией;
- сочетается с изменением частоты дефекаций;
- сочетается с изменением консистенции кала.

Симптомы возникают в течение последних 3 мес при общей продолжительности наблюдения не менее 6 мес.

При **формулировании диагноза** необходимо указать тип преобладающих изменений формы кала. Возможны четыре формулировки диагноза:

- Синдром раздраженного кишечника с диареей.
- Синдром раздраженного кишечника с запором.
- Синдром раздраженного кишечника, смешанный вариант.
- Синдром раздраженного кишечника, неклассифицируемый вариант.

2.1. Жалобы и анамнез

Диагноз СРК устанавливают при соответствии жалоб пациента Римским критериям IV, исключении органических заболеваний ЖКТ и отсутствии «симптомов тревоги» [4, 5].

Жалобы, предъявляемые больными с СРК, условно можно разделить на три группы:

- ✓ кишечные;
- ✓ относящиеся к другим отделам ЖКТ (например, тошнота, изжога);
- ✓ негастроэнтерологические (диспареуния, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, фибромиалгия, мигрень).

При наличии жалоб, относящихся к другим отделам ЖКТ, а также негастроэнтерологических симптомов диагноз функционального расстройства более вероятен.

При установлении диагноза СРК следует оценить наличие следующих характерных симптомов [6, 7].

Боль в животе

- Больной может характеризовать боль как неопределённую, жгучую, тупую, ноющую, постоянную, кинжальную, выкручивающую. Боль локализована преимущественно в подвздошных областях, чаще слева. Обычно боль усиливается после приёма пищи, а после дефекации, отхождения газов, приёма спазмолитических препаратов выраженность ее уменьшается. У женщин боль усиливается во время менструации. Важной отличительной особенностью болевого синдрома при СРК считается отсутствие боли в ночные часы [8]. Более характерна преходящая боль, чем постоянная.

Ощущение вздутия живота

- Менее выражено в утренние часы, нарастает в течение дня, усиливается после приёма пищи.

Нарушения функции кишечника в виде запора, диареи или их чередования

- Диарея обычно возникает утром, после завтрака, частота актов дефекации колеблется от 2 до 4 и более за короткий промежуток времени, часто диарея сопровождается императивными позывами и чувством неполного опорожнения кишечника. Нередко при первом акте дефекации кал более плотный, чем при последующих, когда объём кишечного содержимого уменьшен, но консистенция кала более жидкая. Общая суточная масса кала не превышает 200 г. В ночные часы диарея отсутствует.

- При запоре возможно выделение «овечьего» кала, каловых масс в виде «карандаша», а также пробкообразного кала (выделение плотных, оформленных каловых масс в начале дефекации, а затем кашицеобразного или даже водянистого кала). Кал не содержит примеси крови и гноя, однако часто отмечается примесь слизи [7].

Перечисленные выше клинические симптомы нельзя считать специфичными для СРК, так как они могут наблюдаться и при других заболеваниях кишечника.

Нарушения акта дефекации в виде императивных позывов на дефекацию или чувство неполного опорожнения кишечника

Следует тщательно оценить правильность понимания пациентом терминов «запор» и «понос». Так, многие больные с СРК, жалующиеся на «диарею», имеют в виду частые акты дефекации с выделением оформленного стула, пациенты с «запором» могут предъявлять жалобы на дискомфорт в аноректальной области при дефека-

ции, а не на редкое опорожнение кишечника или дефекацию с выделением плотных каловых масс.

Больные с СРК могут предъявлять также жалобы, не связанные с функционированием кишечника:

- диспепсия (отмечается у 15–44,6% пациентов с СРК), тошнота, изжога [9, 10];
- боли в поясничной области, другие мышечные и суставные боли;
- урологические симптомы (никтурия, учащенные и императивные позывы к мочеиспусканию, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря) [11];
- диспареуния (появление боли при половом акте у женщин) [12];
- нарушение ночного сна.

При обследовании больных с СРК обращает на себя внимание несоответствие между большим количеством предъявляемых жалоб, длительным течением заболевания и удовлетворительным общим состоянием больного.

«Симптомы тревоги»

Приведенные ниже симптомы могут быть проявлением органической патологии и должны служить показанием к углубленному обследованию.

Жалобы и анамнез:

- уменьшение массы тела;
- начало заболевания в пожилом возрасте;
- ночная симптоматика;
- рак толстой кишки, целиакия, язвенный колит и болезнь Крона у родственников;
- постоянная боль в животе как единственный симптом поражения ЖКТ;
- прогрессирующее течение заболевания.

Симптомы, выявленные при непосредственном обследовании:

- лихорадка;
- изменения со стороны внутренних органов (гепатомегалия, спленомегалия и др.).

Лабораторные показатели:

- снижение уровня гемоглобина;
- лейкоцитоз;
- повышение СОЭ;
- наличие скрытой крови в кале;

- изменения в биохимическом анализе крови;
- стеаторея и полифекалия.

2.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование должно быть направлено на исключение органической патологии и обязательно включать осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки [*уровень достоверности доказательств (УДД) 5, уровень убедительности рекомендаций (УУР) D*] [8].

2.3. Лабораторная диагностика

Диагностическим минимумом при наличии симптоматики, соответствующей СРК, является проведение общего анализа крови с определением СОЭ и уровня С-реактивного белка, общий анализ кала и тест на скрытую кровь, определение антител IgA или IgG к тканевой трансглутаминазе, общий анализ мочи (*УДД 5, УУР D*) [14].

2.4. Инструментальная диагностика

При отсутствии «симптомов тревоги» решение о проведении инструментального обследования принимают индивидуально с учетом анамнеза и наследственности. В рутинной практике исключение всей потенциальной органической патологии не является обоснованным при отсутствии характерных симптомов (*УДД 5, УУР D*) [15]. Вероятность выявления различных видов органического поражения ЖКТ («предтестовая вероятность») у пациентов с симптомами СРК представлена в табл. 2.

С учетом этих данных рутинное проведение *ультразвукового исследования (УЗИ)*, эндоскопического исследования толстой кишки или ирригоскопии, исследования функции щитовидной железы, анализа кала на яйца глист и паразитов, а также дыхательного водородного теста для диагностики непереносимости лактозы и *синдрома избыточного бактериального роста (СИБР)* представляется нецелесообразным при отсутствии клинически обоснованного подозрения на наличие этой патологии.

Таблица 2

«Предтестовая вероятность» органического поражения ЖКТ у пациентов с симптомами, соответствующими СРК [16]

Органическое поражение ЖКТ	Пациенты с СРК, %	Общая популяция, %
Колит/ <i>воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)</i>	0,51–0,98	0,3–1,2
Колоректальный рак	0–0,51	4,0–6,0
Целиакия	4,67	0,25–0,5
Инфекция ЖКТ	0–1,7	Нет данных
Дисфункция щитовидной железы	6,0	5,0–9,0
Непереносимость лактозы	22,0–26,0	25,0

Дополнительным подтверждением диагноза может служить определение висцеральной гиперчувствительности [17, 18].

2.5. Иная диагностика

Дифференциальную диагностику СРК проводят со следующей патологией [19, 20]:

- целиакией (глютеновая энтеропатия) [21], для которой характерно начало заболевания в детстве и которая может служить причиной замедленного развития ребенка. Необходимым скрининговым исследованием для исключения целиакии является определение антител IgA к тканевой трансглутаминазе;

- лактазной и дисахаридазной недостаточностью, при которой прослеживается связь симптомов с приемом определенных продуктов. Диагностику проводят с помощью дыхательного водородного теста с нагрузкой лактозой или фруктозой;

- внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы;

- эндокринными расстройствами (гипертиреоз, гормонпродуцирующие опухоли ЖКТ);

- ВЗК (болезнь Крона и язвенный колит), при которых возможны ректальное кровотечение, длительная постоянная диарея, инфильтрат в брюшной полости, необъяснимое уменьшение массы тела, анемия, а также перианальными поражениями (свищи, трещины). При подозрении на наличие указанной патологии больной должен быть направлен на илеоколоноскопию;

- лимфоцитарным или коллагенозным колитами (микроскопические колиты), которые, как правило, протекают без боли и служат причиной хронической диареи у 23–30% лиц старшего возраста [22]. Для подтверждения диагноза необходимо выполнить колоноскопию с биопсией слизистой оболочки ободочной кишки;

- радиационным (постлучевым) колитом;

- колитом, ассоциированным с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов;

- ишемической болезнью органов пищеварения;

- раком толстой кишки;

- острой инфекционной диареей, антибиотик-ассоциированной диареей и псевдомембранозным колитом;

- лямблиозом;

СИБР в тонкой кишке, для которого характерны диарея, вздутие живота и мальабсорбция. Диагностику осуществляют путем проведения дыхательного водородного теста для подтверждения избыточной колонизации тонкой кишки;

- дивертикулитом, при котором могут отмечаться лихорадка, определяться инфильтрат в виде пальпируемого мягкого образования в левой подвздошной области, локализованная боль (как правило, в левой подвздошной области);

- эндометриозом, сопровождающимся циклической болью в нижних отделах живота, увеличением яичников или наличием ретроцервикальных узлов;

- воспалительными заболеваниями органов малого таза, для которых характерны неострые боли в нижних отделах живота, необъяснимая лихорадка, давящая боль с иррадиацией вверх при влагалищном исследовании придатков, набухание придатков;

- раком яичника, который необходимо исключить у женщин старше 40 лет.

К редким причинам СРК-подобных симптомов, в первую очередь диареи, относят болезнь Уиппла, амилоидоз с поражением кишечника, вирусные поражения толстой кишки (цитомегаловирус, вирус простого герпеса).

2.6. Алгоритм диагностики

Краткий алгоритм диагностики СРК представлен в Приложении Б.

В Римских критериях IV отмечается, что ряд состояний, к числу которых относят хронические ВЗК, целиакию, непереносимость лактозы и фруктозы, микроскопический колит и др., могут протекать под «маской» СРК, в связи с чем с целью дифференциальной диагностики может быть проведен ограниченный круг исследований (limited testing). По мнению авторов, диагноз СРК должен основываться на четырех составляющих: анамнезе заболевания, результатах непосредственного обследования больного, минимальных лабораторных исследований и, при наличии клинических показаний, колоноскопии. Однако при таком подходе возможны серьезные диагностические ошибки, поскольку ряд органических заболеваний, таких как хронические ВЗК, микроскопические колиты и даже опухоли толстой кишки, могут протекать с клинической картиной СРК при отсутствии «симптомов тревоги» (см. раздел 2.5). В связи с этим СРК целесообразно рассматривать как диагноз исключения, для установления которого необходимо выполнить следующие исследования:

- клинический и биохимический анализы крови;

- определение антител к тканевой трансглутаминазе (АТ к tTG) IgA или IgG у пациентов с СРК-Д и СРК-М;

- определение уровня гормонов щитовидной железы;

- анализ кала для выявления скрытой крови;

- водородный дыхательный тест с глюкозой или лактулозой для выявления СИБР у пациентов с СРК-Д и СРК-М;

- анализ кала для выявления бактерий кишечной группы (*Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Yersinia* spp. и др), токсинов А и В *Clostridium difficile*, определение уровня кальпротектина

в кале, суточной потери жира (по показаниям) у пациентов с СРК-Д и СРК-М;

- УЗИ органов брюшной полости;
- эндоскопическая гастроудоденоскопия с биопсией двенадцатиперстной кишки для исключения целиакии (биопсию выполняют при выявлении АТ к tTG в диагностическом титре у больных целиакией или их родственников первой линии);
- колоноскопию с биопсией.

3. Лечение

Лечение больных с СРК заключается в коррекции диеты и образа жизни, приеме фармакологических средств, применении психотерапевтических методов воздействия [23, 24].

Создание терапевтического союза между врачом и пациентом включает одинаковое представление о причинах возникновения симптомов заболевания и диагнозе, соглашение о лечебной стратегии (выбор препарата, ожидание формирования эффекта, терпение при смене лекарств, адаптация к нежелательным эффектам) и границах терапевтических ресурсов.

3.1. Консервативное лечение

Лечение больных с СРК комплексное. В настоящее время с позиций медицины, основанной на доказательствах, в лечении пациентов с СРК подтверждена эффективность препаратов, нормализующих моторику кишечника, влияющих на висцеральную чувствительность или воздействующих на оба механизма. Препараты, оказывающие влияние на воспалительные изменения кишечной стенки у данной категории больных, находятся в стадии изучения и пока не нашли широкого применения.

3.1.1. Диета и образ жизни

Диету больным с СРК подбирают индивидуально путем исключения продуктов, вызывающих увеличение выраженности симптомов заболевания (элиминационная диета). Несмотря на противоречивые результаты исследований по оценке эффекта от конкретной диеты, всем пациентам с СРК следует рекомендовать (**УДД 5, УУР D**) [23]:

- принимать пищу регулярно в специально отведенное для этого время, избегать приема пищи в спешке, в процессе работы;
- не пропускать приемы пищи и не допускать длительные перерывы между ними;
- при вариантах СРК-Д и СРК-М возможно назначение аглютенной диеты [25], а также диеты с низким содержанием олиго- и олигомоносахаридов (лактозы, фруктозы, фруктанов, галактанов) и полиолов (сорбитола, ксилитола, маннитола) [26, 27];

- при недостаточной эффективности диеты может быть назначена альфа-галактозидаза (1–3 таблетки с первыми порциями пищи) [5];

- ведение «пищевого дневника» для определения продуктов, употребление которых приводит к увеличению выраженности симптомов заболевания.

Масштабные исследования с целью оценки эффективности увеличения физической активности при СРК не проводили. Тем не менее пациентам с СРК следует рекомендовать умеренные физические нагрузки (ходьба, езда на велосипеде, занятия аэробикой), которые приводят к достоверному уменьшению выраженности основных симптомов заболевания (**УДД 2b, УУР B**) [28, 29].

3.1.2. Препараты для купирования боли

Согласно Римским критериям IV, для лечения абдоминальной боли у пациентов с СРК рекомендованы спазмолитики (**УДД 1b, УУР A**) [3].

Эффективность препаратов данной группы в сравнении с плацебо (58 и 46% соответственно) подтверждена в мета-анализе, включавшем 29 исследований, в которых приняли участие 2333 пациента. Показатель NNT (число больных, которых необходимо пролечить, чтобы добиться положительного результата у одного больного) при применении спазмолитиков оказался равным 7 [30].

При сравнительной оценке препаратов отмечена высокая эффективность гиосцина бутилбромида и пинаверия бромида (NNT=3) [31]. Кроме того, согласно результатам отдельных исследований, применение некоторых спазмолитиков (например, мебеверина) наряду с уменьшением интенсивности боли в животе приводит к достоверному улучшению качества жизни пациентов с различными вариантами СРК [32]. Мебеверин также обладает высоким профилем безопасности, его хорошо переносят больные при длительном применении [33, 34].

3.1.3. Препараты для купирования диареи

Для лечения больных с СРК-Д применяют такие препараты, как лоперамида гидрохлорид, диоктаэдрический смектит, невсасывающийся антибиотик рифаксимин и пробиотики.

Снижая тонус и моторику гладкой мускулатуры ЖКТ, лоперамида гидрохлорид улучшает консистенцию кала, уменьшает количество позывов на дефекацию, однако не оказывает существенного влияния на другие симптомы СРК, в том числе на абдоминальную боль. Поскольку *рандомизированные клинические исследования* (РКИ) для сравнения лоперамида с другими антидиарейными средствами не были проведены, уровень достоверности доказательств эффективности лоперамида относят ко 2-й категории, уровень

убедительности рекомендаций некоторые авторы относят к категории А при диарее, не сопровождающейся болью, и категории С при наличии боли в животе (**УДД 2, УУР А-С**) [31].

В плацебоконтролируемом РКИ, проведенном F.Y Chang и соавт. [31], оценивали эффективность применения диоктаэдрического смектита в течение 8 нед при лечении 104 пациентов с СРК-Д. Ежедневный прием препарата (1 пакетик 3 раза в день) способствовал достоверному (по сравнению с отмечавшимися на начальном этапе исследования и при использовании плацебо) улучшению качества жизни больных, а также уменьшению интенсивности боли в животе и выраженности метеоризма (**УДД 2, УУР В**).

Согласно результатам мета-анализа, включавшего 18 плацебоконтролируемых РКИ, в которых приняли участие 1803 пациента с СРК-Д, невсасывающийся антибиотик рифаксимин при коротком курсе терапии достаточно эффективно купировал диарею, а также способствовал уменьшению вздутия живота у больных, при этом показатель NNT оказался равным 10,2. Рифаксимин может быть рекомендован для лечения больных с СРК (**УДД 1b, УУР В**) [36].

Данные о пробиотиках, также применяемых для устранения диареи, приведены далее (см. раздел 3.1.6).

3.1.4. Препараты для лечения запора

Лечение хронического запора, в том числе СРК-З, следует начинать с выполнения общих рекомендаций, таких как увеличение в рационе пациента объема потребляемой жидкости до 1,5–2 л в сутки и содержания растительной клетчатки, а также повышение физической активности (**УДД 3, УУР С**) [37, 38]. С позиций медицины, основанной на доказательствах, уровень исследований, в которых оценивали эффективность общих мероприятий (диета, предусматривающая потребление продуктов богатых клетчаткой, регулярный прием пищи, потребление достаточного количества жидкости, физическая активность), был невысоким и базировался большей частью на мнении экспертов, основанном на отдельных клинических наблюдениях.

Для лечения больных с СРК-З применяют слабительные средств следующих групп:

- ✓ слабительные средства, увеличивающие объем каловых масс (*пустые оболочки семян подорожника*);
- ✓ осмотические слабительные средства (*макрогол 4000, лактулоза*);
- ✓ слабительные средства, стимулирующие моторику кишки (*бисакодил*).

При неэффективности слабительных препаратов возможно назначение энтерокинетики пруклоприда.

Слабительные средства, увеличивающие объем каловых масс

Эти препараты увеличивают объем кишечного содержимого, придают каловым массам мягкую консистенцию, не оказывают раздражающего действия на кишку, не всасываются, не вызывают привыкания.

Согласно результатам 12-недельного плацебоконтролируемого РКИ, в которое были включены 275 пациентов, прием псиллиума в дозе 10 г/сут приводил к достоверному уменьшению выраженности симптомов заболевания уже в течение 1-го месяца лечения, в то время как при включении в рацион отрубей (10 г/сут) уменьшение выраженности симптомов заболевания отмечалось только к 3-му месяцу наблюдения, при этом число пациентов, отказавшихся от участия в исследовании из-за увеличения выраженности симптомов, было достоверно больше в группе получавших отруби [37].

В целом, несмотря на достаточно длительное применение пищевых волокон в лечении СРК, их эффективность оценивают неоднозначно. Псиллиум приводит к достоверному уменьшению выраженности симптомов заболевания, тогда как нерастворимые пищевые волокна (отруби) менее эффективны и могут способствовать увеличению выраженности симптомов (**УДД 2b, УУР В**) [31].

Осмотические слабительные средства

К наиболее изученным представителям данной группы препаратов относятся *полиэтиленгликоль* (ПЭГ, макрогол) и лактулоза, способствующие замедлению всасывания воды и увеличению объема кишечного содержимого. Эти препараты не метаболизируются в ЖКТ, не вызывают структурных изменений толстой кишки и привыкания, способствуют восстановлению естественных позывов на дефекацию. Эффективность осмотических слабительных была доказана в плацебоконтролируемых РКИ, в том числе при длительном применении (12 мес) и использовании в педиатрической практике. Увеличение частоты актов дефекации и улучшение консистенции кала через 3 мес от начала лечения отмечено у 52% больных с СРК-З на фоне приема ПЭГ и лишь у 11% пациентов, принимавших плацебо. В международных клинических исследованиях была показана возможность длительного применения ПЭГ (до 17 мес) (**УДД 1, УУР А**) [40].

При курсовом лечении ПЭГ был получен эффект последствия — обеспечение нормальной работы кишечника после отмены препарата. Согласно данным Американского колледжа гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology, ACG) и заключению

Американского общества хирургов-колопроктологов (American Society of Colon and Rectal Surgeons, ASCRS), уровень достоверности доказательств эффективности данной группы препаратов соответствует 1-й категории, однако уровень убедительности практических рекомендаций варьирует от категории А (по данным ACG) до категории В (по данным ASCRS).

С учетом важной роли в регуляцию моторики ЖКТ микрофлоры кишечника, способствующей формированию каловых масс и выработке различных метаболитов, в первую очередь короткоцепочечных жирных кислот, возможно назначение препаратов с комплексным механизмом действия, оказывающих нормализующее влияние как на моторику ЖКТ, так и на состав и функции кишечной микрофлоры (например, лактитола) [41].

Слабительные средства, стимулирующие моторику кишки

Лекарственные препараты данной группы стимулируют хеморецепторы слизистой оболочки толстой кишки и усиливают её перистальтику. Согласно результатам недавно проведенного исследования, количество самостоятельных актов дефекации у больных с хроническим запором на фоне приема бисакодила увеличилось с 0,9 до 3,4 в неделю, что было достоверно больше, чем у пациентов, принимавших плацебо (увеличение количества актов дефекации с 1,1 до 1,7 в неделю) [42].

Однако, несмотря на достаточно высокий уровень эффективности и безопасности препаратов данной группы, большинство исследований, проведенных с целью определения этих показателей, были выполнены более 10 лет тому назад и по уровню доказательности могут быть отнесены к категории 2 [43]. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, длительность курса лечения препаратами данной группы не должна превышать 10–14 дней (**УДД 2, УУР С**).

Энтерокинетики

В случае неэффективности рассмотренных слабительных препаратов целесообразно назначить прокинетики из группы агонистов 5-HT₄-рецепторов. Единственный на сегодняшний день препарат этого класса, доступный в России, — пруклоприд. Препарат одобрен в 2009 г. в европейских странах как средство для лечения хронического запора у женщин, в частности при СРК-З, в том случае, если слабительные средства не обеспечили должного эффекта в устранении симптомов запора [44].

Пруклоприд положительно влияет на все симптомы запора, включая сопутствующие (вздутие живота, абдоминальную боль), а также

улучшает качество жизни больных и обеспечивает стойкий эффект при длительном применении (**УДД 2а, УУР В**). Препарат характеризуется удобством приема и дозирования (1 мг у лиц старше 65 лет или 2 мг у лиц моложе 65 лет 1 раз в сутки) и предсказуемостью эффекта. Побочные эффекты препарата (головная боль, тошнота, диарея, боль в животе), обычно слабо выраженные, чаще всего отмечаются в 1-й день лечения, в большинстве случаев проходят самостоятельно, поэтому не требуется отменять препарат. За исключением 1-го дня приема переносимость пруклоприда идентична таковой плацебо [45].

3.1.5. Препараты комбинированного действия

Помимо препаратов, оказывающих влияние на какой-либо определенный симптом заболевания: абдоминальную боль, диарею или запор, в лечении пациентов с СРК применяют лекарственные средства, которые, с учетом механизма их действия, способствуют как уменьшению интенсивности боли в животе, так и нормализации частоты актов дефекации и консистенции кала. Так, для устранения абдоминальной боли и нарушений выделительной функции кишечника при лечении пациентов с СРК с успехом применяют агонисты периферических опиоидных рецепторов, нормализующие двигательную активность кишечника благодаря влиянию на различные подтипы периферических опиоидных рецепторов и, кроме того, повышающие порог болевой чувствительности в результате воздействия на глутаматные рецепторы синапсов задних рогов спинного мозга [46].

Препарат данной группы — тримебутина малеат — безопасен при длительном применении, эффективен при лечении сочетанной функциональной патологии, в частности при сочетании СФД и СРК [47], а также способствует уменьшению частоты возникновения и выраженности абдоминальной боли (**УДД 2, УУР В**).

Согласно результатам клинических исследований, схемы лечения, в которые был включен тримебутин, демонстрируют более высокую эффективность по сравнению со схемами, включающими спазмолитики, в отношении уменьшения выраженности симптомов СРК и СФД (согласно Опроснику «7×7» [48]), за исключением запора и изменения консистенции каловых масс (твердый кал): в отношении этих симптомов эффективность схем с тримебутином оказалась сравнимой с таковой схем со спазмолитиками [49].

К препаратам комбинированного действия растительного происхождения относят STW 5, полученный путем спиртовой экстракции из девяти лекарственных растений (иберийка горькая, дягиль лекарственный, ромашка аптечная,

тмин обыкновенный, расторопша пятнистая, мелисса лекарственная, мята перечная, чистотел большой, солодка голая). STW 5 — одно из наиболее изученных растительных лекарственных средств [50, 51]. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено многоцелевое (мультиадресное) действие STW 5, заключающееся в нормализации моторики различных отделов ЖКТ, снижении висцеральной чувствительности и повышенного газообразования, противовоспалительном и антиоксидантном действии [51].

Согласно результатам плацебоконтролируемых РКИ, у пациентов с СРК STW 5 уменьшает выраженность симптомов заболевания (боль в животе, диарея, запор). Частота возникновения нежелательных явлений, по данным обследований более 46 000 пациентов, не превышала 0,04% [50].

При предположительном диагнозе СФД и СРК, а также при их сочетании STW 5 можно назначать до получения результатов полного обследования для уменьшения выраженности симптомов [52].

3.1.6. Пробиотики

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных пищевых продуктов, включая лекарственные препараты и пищевые добавки, оказывающие положительное влияние на функции микрофлоры [53].

В недавно выполненном мета-анализе, включавшем 43 клинических исследования, в которых проводили оценку эффективности и безопасности пробиотиков, подтверждено позитивное влияние препаратов данной группы на основные симптомы СРК [54]. Доказана эффективность пробиотиков, содержащих различные штаммы лактобактерий [55] и бифидум-бактерий [56].

Пробиотический препарат надлежащего качества должен соответствовать ряду требований:

- ✓ оболочка, содержащая пробиотик, должна обеспечивать беспрепятственное прохождение его по ЖКТ с последующей доставкой бактериальных клеток в кишку;

- ✓ в капсуле или таблетке пробиотического препарата на момент продажи должно содержаться не менее 1 млрд (10^9) бактериальных клеток, и он должен способствовать уничтожению патогенных микроорганизмов в кишечнике, не оказывая при этом негативного влияния на полезные бактерии [57].

Альтернативным направлением является сохранение жизнеспособности пробиотиков в ЖКТ и доставка микробных клеток в кишку путем создания микрокапсулированных пробиотических препаратов [58].

Пробиотики обычно производят в тех странах, где их потребляют, во избежание нарушений условий хранения при транспортировке.

В РФ для лечения пациентов с СРК применяют препарат, содержащий активные ингредиенты, такие как *Bifidobacterium bifidum* (не менее 1×10^9 КОЕ), *B. longum* (не менее 1×10^9 КОЕ), *B. infantis* (не менее 1×10^9 КОЕ), *Lactobacillus rhamnosus* (не менее 1×10^9 КОЕ), и неактивные ингредиенты (микросталлическая целлюлоза, кальция стеарат, лактоза), который отвечает всем требованиям, предъявляемым к пробиотическим препаратам. Одобрен Российской гастроэнтерологической ассоциацией.

Эффективность препарата в отношении уменьшения выраженности боли в животе, нормализации частоты актов дефекации и консистенции кала доказана в плацебоконтролируемых РКИ (УДД 2b, УУР В) [59, 61].

3.1.7. Психотропные препараты

Патогенез СРК достаточно сложен для формулирования универсальной гипотезы, которая могла бы объяснить природу данного заболевания. В публикациях разных лет приведены данные о нарушении центральных механизмов болевой чувствительности и регуляции моторики кишечника, сопутствующих психических и поведенческих расстройствах из групп расстройств настроения, тревожных и соматоформных расстройств [62–64, 72, 73]. Стресс и психические травмы в прошлом часто оказываются значимыми факторами для развития СРК [61, 62].

Описанные выше обстоятельства обуславливают интерес к группе психофармакологических лекарственных препаратов, обладающих широким спектром фармакодинамических эффектов центрального и периферического происхождения [60]. Психотропные препараты (*трициклические антидепрессанты* — ТЦА, *селективные ингибиторы обратного захвата серотонина* — СИОЗС, *нейролептики*) применяют для коррекции эмоциональных нарушений, диагностируемых у большей части пациентов с СРК [4], а также для уменьшения выраженности боли в животе (УДД 1a/b, УУР А) [4].

Антидепрессанты

По данным мета-анализа, включавшего 12 контролируемых РКИ (799 пациентов), проведенных с целью оценки эффективности антидепрессантов при лечении больных с СРК, применение препаратов данной группы приводит к уменьшению выраженности основных симптомов. При этом самочувствие пациентов, получавших ТЦА, оказывалось достоверно лучше по сравнению с исходным, в то время как в группе лиц, получавших СИОЗС, различия были недостоверными [65]. Схожие данные о низкой эффективности

СИОЗС приведены также в более ранних публикациях [66].

Согласно Римским критериям IV, для уменьшения выраженности боли в животе можно использовать такие антидепрессанты, как дезипрамин (25–100 мг 4 раза в день), пароксетин (10–40 мг 4 раза в день), сертралин (25–100 мг 4 раза в день), циталопрам (10–40 мг 4 раза в день) (**УДД1а, УУР А**) [4].

Антидепрессанты рассматривают как достаточно безопасные препараты при лечении больных с СРК. При назначении ТЦА могут возникать такие побочные эффекты, как сухость во рту, сонливость, сердцебиение, при приеме СИОЗС – нарушение сна, головная боль, тошнота, тревога. В плацебоконтролируемых РКИ возникновение побочных эффектов не приводило к необходимости достоверно более частой отмены антидепрессантов, чем при лечении плацебо [65].

Нейролептики

На сегодняшний день эффективность нейролептиков (антипсихотических препаратов) при лечении больных с СРК менее изучена в сравнении с таковой антидепрессантов. Успешное применение некоторых антипсихотических препаратов для уменьшения выраженности «симптомов тревоги», депрессии, вегетативной дисфункции открывает перспективы использования лекарственных препаратов этой группы при определенных формах СРК, когда клинически значимое сопутствующее психическое расстройство может привести к увеличению выраженности гастроэнтерологических симптомов [67, 72]. Наряду с влиянием на коморбидные психические расстройства (у 81% больных с СРК встречаются клинически значимые проявления тревожного и/или депрессивного расстройства [4]) психофармакологические препараты дают эффекты, значимые для патогенеза СРК. Так, блокада гистаминовых рецепторов 1-го типа важна для снижения болевой чувствительности [66], ярко выраженная у некоторых психотропных препаратов (нейролептики, ТЦА) спазмолитическая холинолитическая атропиноподобная активность – для уменьшения мышечного спазма [69]; способность взаимодействовать с различными подтипами периферических серотониновых рецепторов также может сыграть значимую роль в уменьшении выраженности симптомов СРК (изменение частоты актов дефекации) [64].

К антипсихотикам (нейролептикам), обладающим антидепрессивной и противотревожной активностью, относят антипсихотики второго поколения (так называемые атипичные антипсихотики) – оланзапин, кветиапин, арипипразол, рисперидон [70], а также некоторые антипсихотики первого поколения, которые в течение дол-

гого времени применяли для лечения психосоматических заболеваний, такие как алимемазин [71]. Для уменьшения выраженности симптомов СРК и коморбидных психических и поведенческих расстройств антипсихотики назначают в меньших дозах, чем те, которые обычно применяют для лечения тяжелых психических расстройств. Так, суммарная доза алимемазина, необходимая для уменьшения чувства тревоги и выраженности симптомов вегетативной дисфункции, составляет 15 мг/сут (рекомендуется титровать дозу препарата, начиная с 2,5 мг на ночь, тем самым давая возможность пациенту адаптироваться к основному нежелательному эффекту – повышенной сонливости в 1-е сутки приема).

3.2. Хирургическое лечение

При лечении СРК хирургические методы не применяют.

4. Реабилитация

Специфические меры реабилитации пациентов с СРК отсутствуют. Поскольку СРК – хроническое, длительно протекающее заболевание, ассоциированное с рядом психоэмоциональных расстройств, при лечении большинства больных требуется применение психотерапевтических методов [4]. При неэффективности медикаментозного (симптоматического) лечения СРК гастроэнтерологом больным показана консультация психиатра для определения дальнейшей тактики лечения (**УДД 3а, УУР С**).

Результаты оценки психотерапевтических методик свидетельствуют, что наиболее эффективными при лечении больных с СРК оказались когнитивная поведенческая терапия (NNT=3), гипнотерапия (NNT=4), мультикомпонентная психотерапия (NNT=4), проведение психотерапии по телефону (NNT=5), динамическая психотерапия (NNT=3,5).

Достоверного улучшения самочувствия пациентов не достигнуто при проведении релаксационной терапии, когнитивно-бихевиоральной психотерапии, бихевиоральной психотерапии, проводимой онлайн, психотерапии, направленной на управление факторами стресса, медитативных психотерапевтических практик.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Специфических мер профилактики СРК не существует. Учитывая доброкачественный характер СРК, при котором не отмечено повышения риска развития органических заболеваний ЖКТ, дополнительного планового диспансерного наблюдения за больными и их контрольных обследова-

7. Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии качества	УДД	УУР
Медицинская документация отражает результаты опроса, проведенного с целью выявления «симптомов тревоги»	5	D
Выполнена илеоколоноскопия (или предоставлен протокол ранее проведенного исследования) у больных старше 45 лет или при наличии «симптомов тревоги»	5	D
Произведена биопсия макроскопически не измененной слизистой оболочки толстой кишки при СРК-Д для исключения микроскопического колита (или предоставлена копия ранее выполненного исследования)	5	D
Проведено пальцевое исследование прямой кишки или осмотр хирургом (колопроктологом)	5	D
Рекомендована консультация психоневролога, психолога	1a	A
Рекомендована консультация гинеколога (у пациенток с СРК)	5	D
Даны рекомендации по лечебной диете, изменению физической активности	5	D
Назначены спазмолитики	2a	B
Больным с СРК-З назначены слабительные препараты	2a	B
Больным с СРК-Д назначены противодиарейные препараты	2b	C
По результатам лечения отмечено уменьшение интенсивности боли в животе, улучшение консистенции каловых масс и нормализация частоты актов дефекации	5	D

ний не требуется. Решение о повторном обследовании принимают индивидуально при появлении новых симптомов, в первую очередь «симптомов тревоги», а также при резистентности заболевания к терапии.

6. Дополнительная информация, оказывающая влияние на течение и исход заболевания

СРК характеризуется волнообразным течением с чередованием периодов обострения, нередко провоцируемого психоэмоциональными стрессами, и ремиссии. Лечение эффективно у 30% пациентов, стойкая ремиссия наблюдается у 10%.

Данные о прогнозе течения СРК неоднозначны. У большинства пациентов с СРК, несмотря на проводимое лечение, симптомы сохраняются, но выраженность их не увеличивается. Риск развития органических заболеваний кишечника у больных с СРК не выше, чем в популяции. К факторам, оказывающим негативное влияние на прогноз заболевания, относятся нежелание получать лечение, тревога по поводу рисков, связанных с заболеванием, нарушение повседневных функций как следствие СРК, длительное течение СРК, хронический стресс, наличие сопутствующих психических заболеваний.

Приложения

Приложение А1. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций

1. Врачи-терапевты.
2. Врачи общей практики (семейные врачи).
3. Гастроэнтерологи.
4. Колопроктологи.

5. Организаторы здравоохранения.

6. Врачи-эксперты медицинских страховых организаций (в том числе при проведении медико-экономической экспертизы).

Клинические рекомендации отражают мнение экспертов по ключевым вопросам. В клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, поэтому окончательное решение о тактике ведения конкретного пациента должен принимать лечащий врач, на котором лежит ответственность за лечение (табл. П1, П2).

Порядок обновления клинических рекомендаций

Рекомендации подлежат регулярному (не реже чем каждые 3 года) пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области. Состав Рабочей группы, участвующей в обновлении рекомендаций, определяют руководители ООО «Российская гастроэнтерологическая ассоциация» и ООО «Ассоциация колопроктологов России».

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания. Получены комментарии врачей амбулаторного звена, которые были тщательно

систематизированы и обсуждены на совещаниях экспертной группы.

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии на Всероссийском съезде колопроктологов, прошедшем 26 августа 2016 г. в г. Астрахань в рамках 97-й осенней сессии Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии. Проект рекомендаций был повторно рецензирован независимыми экспертами и врачами амбулаторного звена. Для подготовки окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами экспертной группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Таблица П1

Уровни достоверности доказательств (Оксфордский центр доказательной медицины)

Уровень	Диагностическое исследование	Терапевтическое исследование
1a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований 1-го уровня	Систематический обзор гомогенных РКИ
1b	Валидизирующее когортное исследование с качественным «золотым стандартом»	Отдельное РКИ (с узким ДИ)
1c	Специфичность или чувствительность столь высока, что положительный или отрицательный результат позволяет исключить/установить диагноз	Исследование «все или ничего»
2a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований выше 2-го уровня	Систематический обзор (гомогенных) когортных исследований
2b	Пилотное когортное исследование с качественным «золотым стандартом»	Отдельное когортное исследование (включая РКИ низкого качества, т.е. с менее 80% пациентов, прошедших контрольное наблюдение)
2c	Нет	Исследование «исходов»; экологические исследования
3a	Систематический обзор гомогенных исследований уровня 3b и выше	Систематический обзор гомогенных исследований «случай–контроль»
3b	Исследование с непоследовательным набором или без проведения исследования, являющегося «золотым стандартом», у всех испытуемых	Отдельное исследование «случай–контроль»
4	Исследование «случай–контроль» либо исследование с некачественным или независимым «золотым стандартом»	Серия случаев (и когортные исследования или исследования «случай–контроль» низкого качества)
5	Мнение экспертов без тщательной критической оценки или основанное на физиологии, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»	Мнение экспертов без тщательной критической оценки, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»

Таблица П2

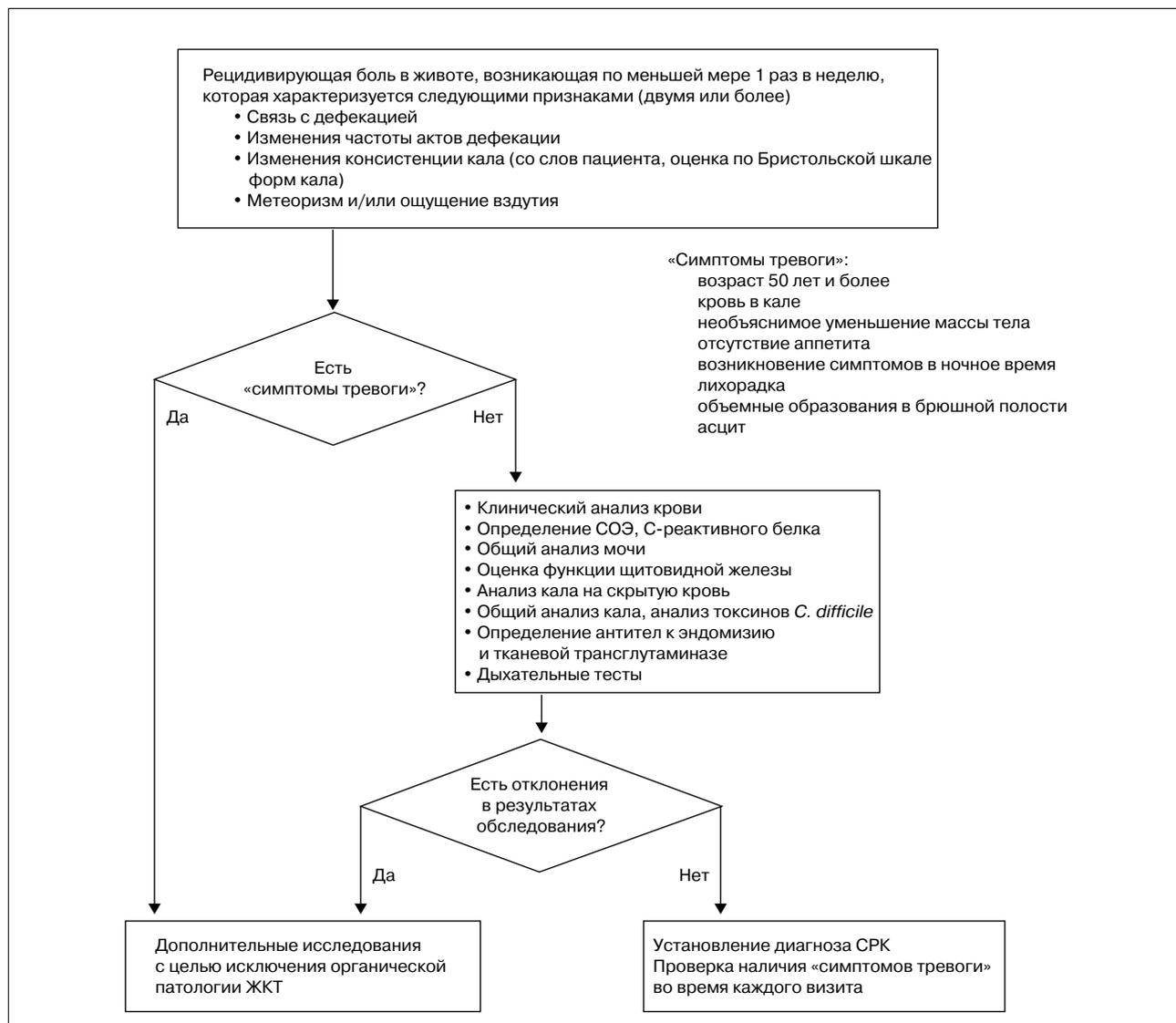
Уровни убедительности рекомендаций (Оксфордский центр доказательной медицины)

A. Согласующиеся между собой исследования 1-го уровня
B. Согласующиеся между собой исследования 2-го или 3-го уровня либо экстраполяция на основе результатов исследований 1-го уровня
C. Исследования 4-го уровня или экстраполяция на основе результатов исследований 2-го или 3-го уровня
D. Доказательства 4-го уровня или затруднительные для обобщения либо некачественные исследования любого уровня

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Приложение Б1. Алгоритм диагностики синдрома раздраженного кишечника

Appendix B1. Diagnostic algorithm for irritable bowel syndrome



Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest

Список литературы / References

- Brian E. Lacy, Fermín Mearin, Lin Chang, William D. Chey, Anthony J. Lembo, Magnus Simren, Robin Spiller. *Gastroenterology* 2016; 150:1393-407.
- Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Сочетание синдрома функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011, (4):75-81. [Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome overlap. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2011, (4):75-81].
- Yarandi S.S., Christie J. Functional Dyspepsia in Review: Pathophysiology and Challenges in the Diagnosis and Management due to Coexisting Gastroesophageal Reflux Disease and Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2013.
- Nagasako C.K., Garcia Montes C., Silva Lorena S.L., Mesquita M.A. Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. *Rev Esp Enferm Dig* 2016 Feb; 108(2):59-64.
- Cho H.S., Park J.M., Lim C.H., Cho Y.K., Lee I.S., Kim S.W., Choi M.G., Chung I.S., Chung Y.K. Anxiety, depression and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Gut Liv* 2011 Mar; 5(1):29-36.
- Mark Pimentel, Laura Hwang, Gil Y. Melmed et al. New Clinical Method for Distinguishing D-IBS from Other Gastrointestinal Conditions Causing Diarrhea: The LA/IBS Diagnostic Strategy. *Dig Dis Sci* 2010 Jan; 55(1):145-9.
- Полуэктова Е.А. Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома раздражённого кишечника. Дис. ... канд мед наук. М.; 2001. [Poluektova Ye.A. Features of pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. MD degree thesis. M.; 2001].
- Shalaby S.A., Sayed M.M., Ibrahim W.A., Abdelhakam S.M., Rushdy M. The prevalence of coeliac disease in patients fulfilling Rome III criteria for irritable bowel syndrome. *Arab J Gastroenterol* 2016 Jun 24. pii: S1687-1979(16)30028-4.
- Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К. Дифференциальная диагностика синдрома раздраженного кишечника и глютеневой энтеропатии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009; 19(6):39-48. [Shulpekova Yu.O., Baranskaya Ye.K. Differential diagnosis of irritable bowel syndrome and celiac disease. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2009; 19(6):39-48].
- Jian-Feng Yang, Mark Fox, Hua Chu, Xia Zheng, Yan-Qin Long, Daniel Pohl, Michael Fried, Ning Dai. Four-sample lactose hydrogen breath test for diagnosis of lactose malabsorption in irritable bowel syndrome patients with diarrhea. *World J Gastroenterol* 2015 Jun 28; 21(24):7563-70.
- Leeds J.S., Hopper A.D., Sidhu R., Simonette A., Azadbakht N., Hoggard N., Morley S., Sanders D.S. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 May; 8(5):433-8.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией В.Т. Ивашкина. М.: Литерра; 2011. С. 506-16. [Rational pharmacotherapy of digestive diseases: manual for practitioners/ ed.: V.T. Ivashkin. M.: Literra; 2011. p. 506-16].
- Guagnozzi D., Arias A., Lucendo A.J. Systematic review with meta-analysis: diagnostic overlap of microscopic colitis and functional bowel disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43(8):851-62.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Галимова С.Ф., Юрманова Е.Н. Микроскопический колит: клинические формы, диагностика, лечение. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 16(6):56-60. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Galimova S.F., Yurmanova Ye.N. Microscopic colitis: clinical forms, diagnosis and treatment. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2006; 16(6):56-60].
- Chachu K.A., Osterman M.T. How to Diagnose and Treat IBD Mimics in the Refractory IBD Patient Who Does Not Have IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2016 May; 22(5):1262-74.
- Shah E.D., Basseri R.J., Chong K., Pimentel M. Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010; 55:2441-9.
- Куцумова С.Ю. Патогенетическое и клиническое значение кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2016. [Kuchumova S.Yu. Pathogenetic and clinical value of intestinal microflora at irritable bowel syndrome: MD degree thesis. M.; 2016].
- Longstreth G.F., Tieu R.S. Clinically Diagnosed Acute Diverticulitis in Outpatients: Misdiagnosis in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci* 2016 Feb; 61(2):578-88.
- Cuomo R., Barbara G., Androozzi P. et al. Symptom patterns can distinguish diverticular disease from irritable bowel syndrome. *Eur J Clin Invest* 2013 Nov; 43(11):1147-55.
- Wu C.Y., Chang W.P., Chang Y.H., Li C.P., Chuang C.M. The risk of irritable bowel syndrome in patients with endometriosis during a 5-year follow-up: a nationwide population-based cohort study. *Int J Colorectal Dis* 2015 Jul; 30(7):907-12.
- Mathur R., Ko A., Hwang L.J., Low K., Azziz R., Pimentel M. Polycystic ovary syndrome is associated with an increased prevalence of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2010 Apr; 55(4):1085-9.
- Layer P., Andresen V., Pehl C. et al. Guideline Irritable Bowel Syndrome: Definition, Pathophysiology, Diagnosis and Therapy. Joint Guideline of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the German Society for Neurogastroenterology and Motility (DGNM). *Z Gastroenterol* 2011; 49:237-93.
- Moayyedi P., Quigley E.M., Lacy B.E. et al. The effect of dietary intervention on irritable bowel syndrome: a systematic review. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; e107.
- Johannesson E., Ringström G., Abrahamsson H., Sadik R. Intervention to increase physical activity in irritable bowel syndrome shows long-term positive effects. *World J Gastroenterol* 2015 Jan 14; 21(2):600-8.
- Sackett D.L., Strauss S.E., Richardson W.S. et al. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. Philadelphia, Pa: Churchill-Livingstone; 2000.
- Ruepert L., Quartero A.O., van der Heijden G.J., et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Aug 10; (8):CD003460.
- Ford A.C., Moayyedi P., Lacy B.E. et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014 Aug; 109 (Suppl 1):S2-26.
- Hou X., Chen S., Zhang Y., Sha W., Yu X., Elsayah H. et al. Quality of life in patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), assessed using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) measure after 4 and 8 weeks of treatment with mebeverine hydrochloride or pinaverium bromide: results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin Drug Invest* 2014; 34(11):783-93.
- Bousson J., Coudert Ph., Dupuis J., Laverdant Ch., Toulet J. Tolerance de la mebeverine a long terme. *Act Ther* 1987; 16(4):289-92.
- Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Сравнительная оценка американских, немецких, французских и российских рекомендаций по ведению больных с синдромом раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол он-лайн — www.gastro-j.ru.

- [*Sheptulin A.A., Vize-Hripunova M.A.* Comparative assessment of the American, German, French and Russian guidelines on irritable bowel syndrome management. The Ross z gastroenterol gepatol koloproktol online - www.gastro-j.ru].
31. *Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C.* Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(12):2266-72.
 32. *Menees S.B., Maneerattannaporn M., Kim H.M., Chey W.D.* The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012 Jan; 107(1):28-35.
 33. *Schindlbeck N.E., Müller-Lissner S.A.* Dietary fiber. Indigestible dietary plant constituents and colon function. *Med Monatsschr Pharm* 1988 Oct; 11(10):331-6.
 34. *Müller-Lissner S.A., Kaatz V., Brandt W., Keller J., Lauer P.* The perceived effect of various foods and beverages on stool consistency. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 Jan; 17(1):109-12.
 35. *Bijkerk C.J., de Wit N.J., Muris J.W.* et al. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *Br Med J* 2009; 339:b3154.
 36. *Tack J., Müller-Lissner S.* et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation — a European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011 Aug; 23(8):697-710.
 37. *Ивашкин В.Т., Алексеенко С.А., Колесова Т.А., Корочанская Н.В., Полуэктова Е.А., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Шентулин А.А., Шифрин О.С.* Резолюция Экспертного совета, посвященного проблемам диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26(4):109-10. [*Ivashkin V.T., Alekseyenko S.A., Kolesova T.A., Korochanskaya N.V., Poluektova Ye.A., Simanenkova V.I., Tkachev A.V., Trukhmanov A.S., Khlynov I.B., Sheptulin A.A., Shifrin O.S.* The Resolution of the Advisory council on diagnostics and treatment of functional gastrointestinal diseases. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(4):109-10].
 38. *Müller-Lissner S., Kamm M.A.* et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010 Apr; 105(4):897-903.
 39. *Bengtsson M., Ohlsson B.* Psychological well-being and symptoms in women with chronic constipation treated with sodium picosulphate. *Gastroenterol Nurs* 2005 Jan-Feb; 28(1):3-12.
 40. *Шентулин А.А.* Прукалоприд в лечении хронических запоров функциональной природы. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2012; 22(1):9-13. [*Sheptulin A.A.* Prucalopride in the treatment of chronic functional constipation. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2012; 22(1):9-13].
 41. *Sajid M.S., Hebbar M., Baig K.* et al. Use of Prucalopride for Chronic Constipation: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Randomized, Controlled Trials. *J Neurogastroenterol Motil* 2016 Jul 30; 22(3):412-22.
 42. *Delvaux M., Wingate D.* Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res* 1997 Sep-Oct; 25(5):225-46.
 43. *Zhong Y.Q.* et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2007 Nov; 46(11):899-902.
 44. *Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Белостоцкий А.В., Дроздова А.А., Арнаутов В.С.* Возможности применения Опросника «7x7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26(3):24. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Poluektova Ye.A., Reykhart D.V., Belostotsky A.V., Drozdova A.A., Arnautov V.S.* Options of «7x7» Questionnaire (7 symptoms in 7 days) application for assessment of dynamics of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome symptoms. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(3):24].
 45. *Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Шентулин А.А., Ляшенко О.С., Бениашвили А.Г., Белостоцкий А.В.* Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника) (Результаты наблюдательного исследования). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 2(4):7-14. [*Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A., Reykhart D.V., Sheptulin A.A., Lyashenko O.S., Beniashvili A.G., Belostotsky A.V.* Efficacy of the most commonly prescribed medications for functional gastrointestinal disorders (functional dyspepsia and irritable bowel syndrome) (Results of observational study). *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 2(4):7-14].
 46. *Ottillinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher H.D.* STW 5 (Iberogast®) - a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wschr* 2013 Feb; 163(3-4):65-72.
 47. *Шентулин А.А., Кайбышева В.О.* Эффективность применения растительного препарата STW 5 в многоцелевой терапии функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2015; 25(5):101-6. [*Sheptulin A.A., Kaybysheva V.O.* Efficacy of plant-derived medication STW-5 in multi-purpose treatment of functional dyspepsia. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2015; 25(5):101-6].
 48. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шентулин А.А.* и др. Резолюция Экспертного совета «Как улучшить результаты лечения больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника»? *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26(2):101-4. [*Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A.* et al. The resolution of Advisory council «How to improve results of treatment of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome»? *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(2):101-4].
 49. *Guarner F., Khan A.G., Garisch J.* et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol* 2012 Jul; 46(6):468-81.
 50. *Ford A.C., Quigley E.M.M., Lacy B.E.* et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1547-61.
 51. *Tiegun B., Guanqun C., Shuo Z.* Therapeutic effects of Lactobacillus in treating irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Intern Med* 2015; 54(3):243-9.
 52. *Skokovic-Sunjic D.* Clinical Guide to probiotic supplements available in Canada: 2015 Edition. Indications, Dosage Forms, and Clinical Evidence to Date. Montreal, Canada: BHSoft Inc.; 2016.
 53. *Steer T., Carpenter H., Tuohy K., Gibson G.R.* Perspectives on the role of the human gut microbiota and its modulation by pro- and prebiotics. *Nutr Res Rev* 2000; 13:229-54.
 54. *Urbanska A.M., Bhatena J., Martoni C., Prakash S.* Estimation of the potential antitumor activity of microencapsulated Lactobacillus acidophilus yogurt formulation in the attenuation of tumorigenesis in Apc (Min/+) mice. *Dig Dis Sci* 2009; 54:264-73.
 55. *Ивашкин В.Т., Дранкина О.М., Шентулин А.А., Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю.* Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*

- и *Saccharomyces boulardii* в лечении больных с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(2):10-21. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu. Comparative efficacy of Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus rhamnosus composition and Saccharomyces boulardii in the treatment of diarrhea variant of irritable bowel syndrome. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25(2):10-21].
56. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю. Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и прукалоприда в лечении больных с обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(3):21-32. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu. Comparative efficacy of *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* composition and prucalopride in the treatment of constipation variant of irritable bowel syndrome. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25(3):21-32].
 57. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The Effect of a Multi-strain Probiotic on the Symptoms and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Simple-blind, Placebo-controlled Trial. Am J Clin Med Res 2015; 3(2):18-23.
 58. Osler W. The principles and practice of medicine: designed for the use of practitioners and students of medicine (1892). New York: D Appleton and Company.
 59. Creed F. Relationship between IBS and psychiatric disorder // Irritable bowel syndrome / Ed. M. Camilleri, R.C. Spiller; 2002. 45-54.
 60. Dekel R., Drossman D.A., Sperber A.D. The use of psychotropic drugs in irritable bowel syndrome. Exp Opin Invest Drugs 2013 Mar; 22(3):329-39.
 61. Xie C., Tang Y., Wang Y., Yu T., Wang Y., Jiang L., Lin L. Efficacy and Safety of Antidepressants for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis. PLoS One 2015 Aug 7; 10(8):e0127815.eCollection 2015.
 62. Bundeff A.W., Woodis C.B. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. Ann pharmacother 2014; 48(6):777-84.
 63. Pae C.U., Lee S.J., Han C., Patkar A.A., Masand P.S. Atypical antipsychotics as a possible treatment option for irritable bowel syndrome. Exp Opin Invest Drugs 2013 May; 22(5):565-72.
 64. Wouters M.M. et al. Histamine receptor H1-mediated sensitization of TRPV1 mediates visceral hypersensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2016 Apr; 150:875.
 65. Annaházi A., Róka R., Rosztóczy A., Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol 2014 May 28; 20(20):6031-43.
 66. Albert U., Carmassi C., Cosci F., De Cori D., Di Nicola M., Ferrari S., Poloni N., Tarricone I., Fiorillo A. Role and clinical implications of atypical antipsychotics in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, trauma-related, and somatic symptom disorders: a systematized review. Int Clin Psychopharmacol. 2016 Sep; 31(5):249-58
 67. Яхню Н.Н., Парфенов В.А., Рейхард Д.В., Белостоцкий А.В., Арнаутов В.С. Многоцентровая неинтервенционная проспективная наблюдательная программа изучения практики назначения препарата тералиджен у больных с диагнозом вегетативного расстройства (СТАРТ-2: российский опыт применения русскоязычной валидированной версии опросника 4DSQ. Промежуточный анализ). Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова 2015; 115(5):27-33. [Yakhno N.N., Parfyonov V.A., Reykhart D.V., Belostotsky A.V., Arnautov V.S. Multicenter non-interventional prospective observational study of teraligen at autonomous disorder (START-2: Russian experience of administration of the Russian-language validated version of 4DSQ questionnaire: intermediate data). Zhurn nevrologicheskoy psichiatrii im. S.S. Korsakova 2015; 115(5):27-33].
 68. Constanze Hausteiner-Wiehle, Peter Henningsen. Irritable bowel syndrome: Relations with functional, mental, and somatoform disorders. World J Gastroenterol 2014 May 28; 20(20):6024-30.
 69. Greenwood-Van Meerveld B., Moloney R.D., Johnson A.C., Vicario M. Mechanisms of stress-induced visceral pain: implications in irritable bowel syndrome. J Neuroendocrinol. 2016 Aug; 28(8).
 70. Юрманова Е.Н. Отдаленные результаты лечения и прогноз пациентов с синдромом раздражённого кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007.

Непереносимость углеводов

В.О. Кайбышева¹, Е.К. Баранская²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Carbohydrate intolerance

V.O. Kaybysheva¹, Ye.K. Baranskaya²

¹ Federal state autonomous educational institution of higher education «Pirogov Russian National Research Medical University», Moscow, the Russian Federation

² Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Изложить современные представления об этиологии и патогенезе пищевой непереносимости, проанализировать современные стратегии диагностики и лечения непереносимости углеводов.

Основные положения. У пациентов, у которых наблюдаются абдоминальная боль, диарея, вздутие живота, при отсутствии органических заболеваний необходимо исключить непереносимость компонентов продуктов питания, в первую очередь углеводов. В случае подтверждения пищевой непереносимости высокоэффективными методами лечения являются коррекция рациона с исключением непереносимых продуктов питания, добавление в схему терапии соответствующих ферментных препаратов.

Заключение. Непереносимость углеводов нередко является причиной возникновения абдоминальной боли, вздутия живота, диареи у практически

Aim of review. To present the modern concept on etiology and pathogenesis of food intolerance, to analyze the modern strategy of diagnosis and treatment of carbohydrate intolerance.

Key points. Patients, who presented with abdominal pain, diarrhea, flatulence at the absence of organic diseases should be investigated to exclude intolerance of nutritional components, first of all — carbohydrates. If food intolerance was confirmed, high performance treatment methods should be applied including dietary modification with elimination of intolerable food products, addition of specific enzyme preparations to the treatment mode.

Conclusion. Carbohydrate intolerance results in abdominal pain, flatulence and diarrhea in generally healthy population and patients with functional gastrointestinal diseases. Early detection of integrated gastro

Кайбышева Валерия Олеговна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, врач-гастроэнтеролог Городской клинической больницы № 31, г. Москва. Контактная информация: valeriakai@mail.ru; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42

Kaybysheva Valeria O. — MD, senior research associate, laboratory of surgical gastroenterology and endoscopy, Pirogov Russian National Research Medical University, gastroenterologist of the City hospital No. 31, Moscow. Contact information: valeriakai@mail.ru; 119415, Moscow, Lobachevskogo St., 42

Баранская Елена Константиновна — доктор медицинских наук, профессор, лауреат премии правительства РФ в области науки и техники, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета — послевузовская подготовка стажированных врачей по специальности «Гастроэнтерология», Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

Baranskaya Yelena K. — MD, PhD, professor, the winner Russian Federation Government award in the field of science and technology, professor, faculty of postgraduate training of practical doctors in gastroenterology; Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov University

Поступила 25.06.2017 / Received: 25.06.2017

здоровых людей и больных с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Своевременное выявление непереносимого компонента пищи и исключение его из рациона позволяют значительно уменьшить выраженность имеющихся симптомов.

Ключевые слова: непереносимость углеводов, лактазная недостаточность, гиполактазия взрослых, метеоризм, альфа-галактозидаза.

and its elimination from the ration will provide significant decrease in symptom severity.

Key words: carbohydrate intolerance, lactase deficiency, hypolactasia of adults, meteorism, alpha-galactosidase.

Для цитирования: Кайбышева В.О., Баранская Е.К. Непереносимость углеводов. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):94-104

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-94-104

For citation: Kaybysheva V.O., Baranskaya Ye.K. Carbohydrate intolerance. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):94-104

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-94-104

Введение

Прием пищи — жизненно важная потребность человека, необходимая для пополнения запасов энергии, поддержания жизнедеятельности, обеспечения синтетических процессов, роста и созревания организма. Немаловажным в питании человека является фактор получение удовольствия от еды. Обеспечивая организм необходимыми витаминами, минералами, белками, жирами и углеводами, продукты питания оказывают на него лечебное воздействие, служат средой для развития микробиоты. В то же время компоненты продуктов питания могут вызывать раздражение слизистой оболочки *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и даже индуцировать развитие тяжелых заболеваний, объединенных в широком смысле общим термином «нежелательные реакции на компоненты продуктов питания».

Нежелательные реакции на отдельные компоненты продуктов питания — это группа заболеваний, характеризующихся возникновением клинических симптомов со стороны ЖКТ, а также внекишечных проявлений спустя несколько часов — дней, а иногда и недель после приема определенных продуктов питания.

Согласно современным представлениям, нежелательные реакции на пищу могут развиваться по типу пищевой аллергии, аутоиммунных заболеваний и пищевой непереносимости [1].

В патогенезе пищевой аллергии и аутоиммунных заболеваний ключевую роль играет иммунная система. Так, при пищевой аллергии на некоторые компоненты пищевых продуктов, как правило определенных белков, возникает активация адаптивной иммунной системы, протекающая по типу реакции гиперчувствительности немедленного типа с выработкой антител IgE и IgG4. При пищевой аллергии период времени от приема продукта-аллергена до возникновения клинических симптомов составляет не более нескольких часов.

Морфологические изменения в стенке тонкой кишки при пищевой аллергии представлены увеличением числа эозинофилов в собственной пластинке слизистой оболочки [1–3].

Наиболее ярким и изученным примером заболеваний, в основе патогенеза которых лежит аутоиммунный процесс с выработкой перекрестно реагирующих аутоантител, служит целиакия, триггером для возникновения которой является употребление продуктов из злаков, содержащих белок глиадин. В периферической крови больных с целиакией обнаруживают аутоантитела класса IgA и IgG к структурам внеклеточного матрикса, в том числе к эндомизию (соединительная ткань, окружающая гладкомышечные элементы кишечных крипт) и ретикулину, аутоантитела к тканевой трансглутаминазе (фермент, участвующий в метаболизме глютена), антитела к глиадину. Морфологическим субстратом при целиакии являются массивная лимфоплазмоцитарная инфильтрация слизистой оболочки тонкой кишки, атрофия ворсинок, гиперплазия крипт. От приема продукта-триггера до возникновения клинкоморфологических изменений проходит не менее нескольких недель [1, 3].

Патологические реакции на компоненты продуктов питания могут протекать и без участия иммунной системы. В данном случае речь идет о так называемой пищевой непереносимости [4].

Пищевая непереносимость — это группа заболеваний, клиническими проявлениями которых служат боль и распирание в животе, вздутие, диарея, возникающие через несколько часов после приема в пищу определенных продуктов (как правило, углеводов) в связи с недостатком или отсутствием пищеварительных ферментов, участвующих в их метаболизме или абсорбции [2, 4]. При пищевой непереносимости, несмотря на наличие выраженных клинических симптомов со стороны ЖКТ, не удается выявить изменения в периферической крови, отсутствуют морфологические

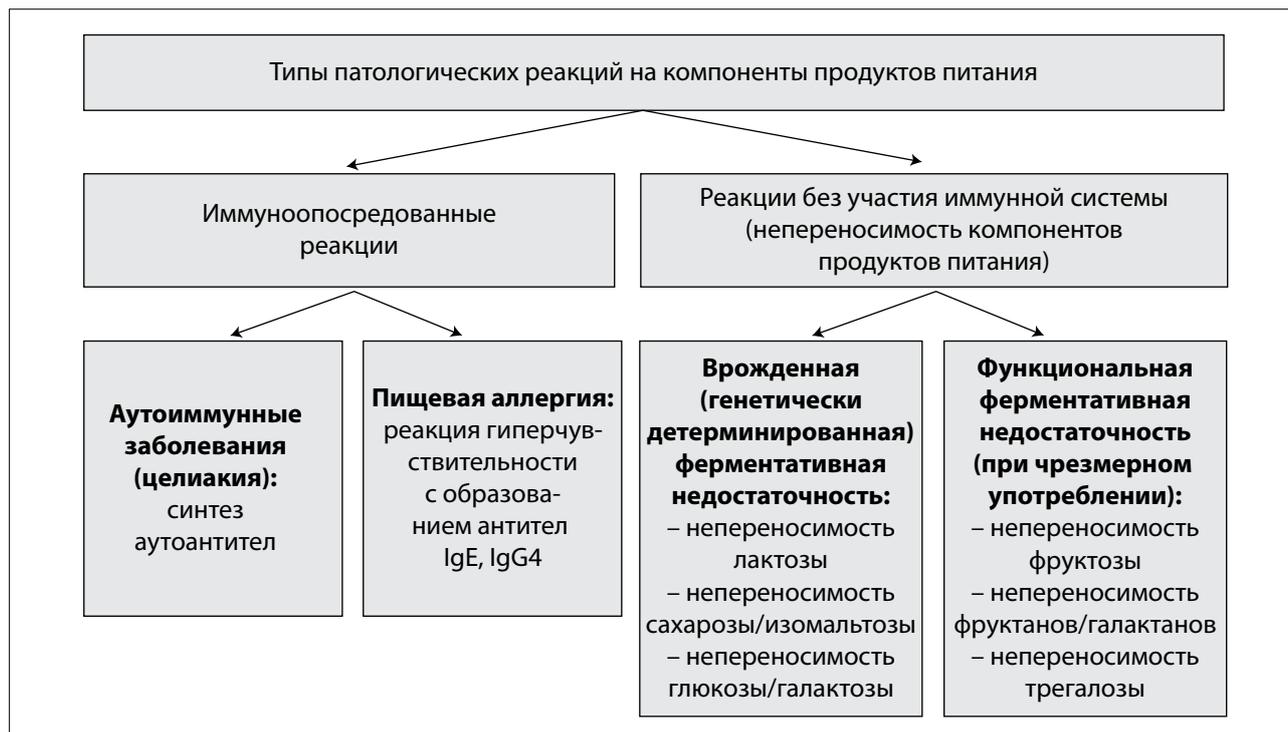


Рис. 1. Классификация патологических реакций на компоненты продуктов питания

Fig. 1. Classification of pathological responses to nutrients

изменения слизистой оболочки тонкой и толстой кишки (рис. 1).

Целиакия и пищевая аллергия — хорошо изученные заболевания, в то время как пищевая непереносимость мало знакома врачам-клиницистам в связи с отсутствием специфических лабораторных маркеров и референсных методов инструментальной диагностики. Как правило, больным с пищевой непереносимостью устанавливают диагноз «функциональная диспепсия» или «синдром раздраженного кишечника» и назначают лечение без учета возможного влияния пищевых продуктов на возникновение симптомов.

Непереносимость углеводов

В клинической практике наиболее часто наблюдается непереносимость углеводов (фруктозы, лактозы, фруктанов и галактанов и т.д.). Интересно, что непереносимость белков практи-

чески не встречается, поскольку на прием белков чаще всего развиваются реакции с вовлечением иммунной системы (целиакия, пищевая аллергия).

Актуальность проблемы непереносимости углеводов обусловлена в первую очередь тем, что за последние десятилетия употребление углеводов (преимущественно за счет пищевого сахара) возросло на 900%, что привело к катастрофическому увеличению числа больных с ожирением, сахарным диабетом и чрезвычайно высокой распространенности непереносимости углеводов [1, 3, 5]. Согласно последним статистическим данным, пищевая непереносимость наблюдается примерно у 20% населения планеты, ¼ из них в качестве триггера возникновения симптомов указывают на углеводы [4, 6–9].

Особенно актуальна проблема непереносимости углеводов среди больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК), поскольку до 50–84% из них утверждают, что возникновение

Таблица 1

Продукты, наиболее часто вызывающие симптомы пищевой непереносимости

Группа продуктов	Продукты	Число больных с СРК, указавших на непереносимость, %
Продукты из зерна	Свежий пшеничный хлеб	4,8–34,8
Овощи	Капуста	9,6–57
	Лук	8,9–56
	Бобы	21,4–46
Молочные продукты	Молоко	4,4–41,7

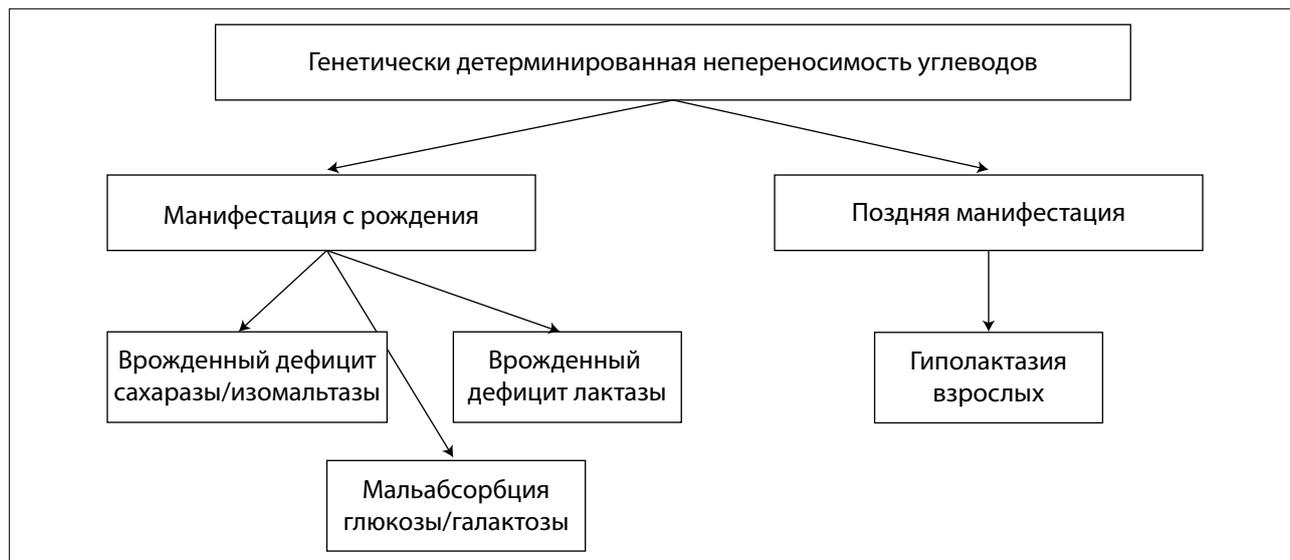


Рис. 2. Классификация непереносимости углеводов. Часть 1

Fig. 2. Carbohydrate intolerance classification. Part 1

или увеличение выраженности симптомов со стороны ЖКТ связано с приемом продуктов, содержащих такие углеводы, как лактоза, фруктоза, фруктаны, галактаны и др. [7–12].

Согласно результатам популяционных исследований, из плохо переносимых продуктов, содержащих простые и сложные углеводы, пациенты с СРК наиболее часто отмечают фрукты и овощи, свежий пшеничный хлеб, бобовые, лук, чеснок, алкоголь, молоко (табл. 1) [4, 10–12].

Классификация

Непереносимость углеводов может быть врожденной: отсутствие либо недостаточный синтез того или иного фермента, отвечающего за метаболизм или транспорт углеводов через мембрану энтероцита, генетически детерминированы и манифестируют с рождения (рис. 2) [1, 3, 4]. К врожденным состояниям относят, например, врожденный дефицит лактазы и сахаразы/изомальтазы, мальабсорбцию глюкозы/галактозы.

Существуют заболевания, при которых генетически детерминированная ферментативная недостаточность проявляется только у взрослых (гиполактазия взрослых) (см. рис. 2). Кроме того, непереносимость некоторых углеводов может быть связана не с отсутствием фермента в организме, а с его низкой функциональной активностью. В данном случае симптомы пищевой непереносимости возникают при чрезмерном употреблении того или иного углевода. Чаще всего симптомы непереносимости углеводов развиваются по описанному выше механизму при употреблении большого количества продуктов, содержащих фруктозу (фрукты), трегалозу (грибы), сорбитол, фруктаны и галактаны (овощи, фрукты) (рис. 3) [1, 3, 4].

Патогенез

Нормальная физиология переваривания углеводов включает процесс расщепления ферментами пищеварительного тракта дисахаридов, олигосахаридов, полисахаридов до моносахаридов. Слюнные железы и поджелудочная железа вырабатывают амилазу, расщепляющую крахмал и гликоген (полисахариды, состоящие из молекул глюкозы) до дисахарида мальтозы. Дисахаридазы щеточной каймы тонкой кишки метаболизируют дисахариды до моносахаридов: лактаза расщепляет молочный сахар лактозу на молекулу глюкозы и молекулу галактозы, мальтаза — дисахарид мальтозу на 2 молекулы глюкозы, сахароза — сахарозу на глюкозу и фруктозу, трегалаза — трегалозу на 2 молекулы глюкозы. Образовавшиеся моносахариды глюкоза, фруктоза, галактоза транспортируются через мембрану энтероцита с помощью транспортных белков-переносчиков [2].

В случае генетически детерминированного отсутствия фермента или белка-транспортера либо при их сниженной функциональной активности молекулы углеводов не подвергаются достаточно высокому метаболизму и абсорбции. Неабсорбированные углеводы, оказывая выраженное осмотически активное действие, обуславливают задержку жидкости в просвете тонкой кишки, ускорение кишечной перистальтики, развитие осмотической диареи. Попадая в нерасщепленном виде в просвет толстой кишки, углеводы подвергаются метаболизму бактериальными ферментами толстокишечной микрофлоры с образованием *короткоцепочечных жирных кислот* (КЦЖК), молочной кислоты, углекислого газа, метана, водорода и воды, вызывающих раздражение толстой кишки и активизацию ее моторики. Образование боль-

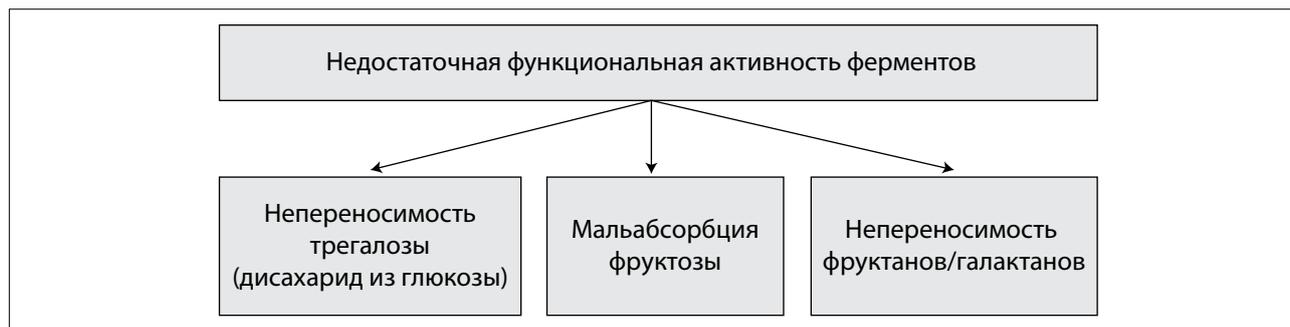


Рис. 3. Классификация непереносимости углеводов. Часть 2
Fig. 3. Carbohydrate intolerance classification. Part 2

шого количества газов в просвете толстой кишки в свою очередь приводит к возникновению боли и вздутию живота [1, 2, 4, 6].

Клиническая картина

Клиническая картина пищевой непереносимости крайне неспецифична и включает как кишечные симптомы, характерные для многих заболеваний ЖКТ, так и внекишечные. Наиболее характерными жалобами больных с непереносимостью углеводов являются боль в животе (68%), вздутие и увеличение живота, распирание, водянистая диарея (33%), тошнота и рвота [3, 4, 6, 7]. Важно отметить, что, несмотря на столь выраженную клиническую картину, воспалительные и другие морфологические изменения в стенке толстой кишки при непереносимости углеводов, как правило, отсутствуют [3, 4, 6].

Такие симптомы, как боли в суставах и костях (11%), фибромиалгия, мышечный гипертонус (34%), чувство онемения в руках и ногах (20%), хроническая усталость (33%), головная боль и мигрень, сонливость, расстройства внимания, депрессия (22%), гиперактивность, атаксия, эритема и экзема, выпадение волос, также описываются в литературе как возможные проявления непереносимости углеводов. Прямых доказательств связи между развитием внекишечных симптомов и непереносимостью углеводов нет. Возникновение внекишечных симптомов в данном случае связывают с токсичными метаболитами, образующимися при бактериальной ферментации углеводов, поступивших в неперевааренном виде в толстую кишку [13].

Существует также теория, объясняющая внекишечные проявления пищевой непереносимости феноменом так называемого «синдрома повышенной проницаемости кишечника» («leaky gut syndrom»). Речь идет об увеличении транс- и парацеллюлярной проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки вследствие повреждающего действия крупномолекулярных веществ, не подвергшихся должному ферментативному рас-

щеплению. Увеличение проницаемости кишечного барьера для иммуногенных белков приводит к их попаданию в кровеносное русло и развитию иммуноиндуцированного воспаления в периферических тканях [14–18].

Непереносимость молока (лактазная недостаточность, гиполактазия)

Непереносимость молока и молочных продуктов — пример мальабсорбции лактозы, связанной с отсутствием или недостаточной активностью фермента щеточной каймы энтероцитов — лактазы [19].

Врожденная лактазная недостаточность характеризуется полной неспособностью вырабатывать лактазу, манифестирует с рождения, является крайне редким заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования (описано всего 40 случаев) [20].

Конституциональная лактазная недостаточность (гиполактазия взрослых) проявляется генетически детерминированным снижением активности лактазы при переходе на взрослый тип питания с одновременным повышением активности сахаразы/изомальтазы, расщепляющей дисахариды сахарозу и мальтозу [21, 22].

Примечательно, что лактазная недостаточность наблюдается у 80% афроамериканцев и более чем у 90% азиатских народностей, тогда как у 80% представителей белой расы в странах северной Европы лактаза вырабатывается в достаточных количествах всю жизнь. Распространенность лактазной недостаточности среди взрослого населения России составляет 16–18%, однако имеются данные, согласно которым у некоторых северных народностей (ненцы) распространенность гиполактазии взрослых достигает 90% [23].

Гиполактазия взрослых обусловлена наличием полиморфизма гена лактазы LCT (LACTASE gene), а именно его регуляторного участка MCM6 (Minichromosome Maintenance Complex component 6), который кодирует аминокислотную последо-

вательность фермента лактазы. Наиболее распространенный вариант полиморфизма с.-13910С ассоциирован со снижением синтеза мРНК фермента по сравнению с вариантом полиморфизма с.-13910Т, носители которого хорошо усваивают лактозу [22]. В настоящее время доступно генетическое тестирование, позволяющее обнаружить полиморфизм указанного гена в гомозиготной или гетерозиготной форме, ассоциированный с непереносимостью лактозы [22].

Кроме генетически детерминированной лактазной недостаточности, у пациентов с заболеваниями тонкой кишки (целиакия, болезнь Крона, острый гастроэнтерит) может наблюдаться так называемая вторичная лактазная недостаточность [1].

Патогенез лактазной недостаточности в точности повторяет описанные выше механизмы развития непереносимости других углеводов: при недостаточной активности лактазы нерасщепленная лактоза остается в просвете кишки и оказывает выраженное осмотическое действие. Поступая в толстую кишку, лактоза становится питательным субстратом для микроорганизмов, ферментирующих ее до КЦЖК, молочной кислоты, углекислого газа, метана, водорода и воды, что приводит к развитию боли, вздутия, осмотической диареи [24, 25]. Характерные симптомы непереносимости лактозы возникают, как правило, через 1–2 ч после употребления молочных продуктов. Выраженность клинической симптоматики лактазной недостаточности широко варьирует в зависимости от количества принятой лактозы, степени лактазной недостаточности, ферментативной активности кишечной флоры (бактерии с бета-галактазидазной активностью снижают выраженность симптомов), индивидуальных особенностей чувствительности толстой кишки, психологических аспектов [24, 25].

Терапия лактазной недостаточности предусматривает полное исключение молока и молочных продуктов из рациона на 2–4 нед с постепенным их введением в небольших количествах. Как правило, взрослые с конституциональной лактазной недостаточностью способны усвоить до 12 г лактозы, что эквивалентно одной кружке молока (примерно 250 мл), особенно если молоко было принято одновременно с другой пищей. Выпитое за один раз молоко в количестве 400–500 мл и более вызывает у больных с гиполактазией выраженные симптомы [21, 26, 27].

При конституциональной и вторичной лактазной недостаточности кисломолочные продукты практически не вызывают симптомов непереносимости, поскольку содержат бактериальную лактазу. Из кисломолочных продуктов предпочтение следует отдавать йогуртам, так как термофильный молочный стрептококк (*Streptococcus thermophilus*) и молочно-кислая болгарская палочка

(*Lactobacillus bulgaricus*) обладают ярко выраженной лактазной активностью. Согласно современным представлениям, бактериальная лактаза, вырабатываемая йогуртовыми культурами, является одним из определяющих факторов, улучшающих усвоение лактозы при конституциональной и вторичной лактазной недостаточности [28].

Кроме того, в исследовании, проведенном I. Labayen и соавт. [29], было показано, что благодаря более вязкой консистенции йогурта в сравнении с молоком замедляется эвакуация содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку и увеличивается время кишечного транзита, поэтому лактоза медленнее поступает в тонкую кишку, в результате чего уменьшается вероятность развития клинических проявлений лактазной недостаточности.

Хорошим подспорьем в поддержании качества жизни пациентов с непереносимостью молока является применение безлактозных продуктов (безлактозное молоко, йогурты). В рацион пациентов, находящихся на безлактозной диете, необходимо включить продукты, богатые кальцием, витамином D и фосфором: брокколи, консервированный лосось, витаминизированные соки, фасоль пинто, шпинат, препараты кальция в количестве 1300 мг/сут [21]. Существуют также биологически активные добавки, содержащие ферменты бета-галактозидазу и лактазу (лактаза эби, лактазар).

Мальабсорбция глюкозы-галактозы

В норме моносахариды глюкоза и галактоза транспортируются через мембрану эпителиальных клеток тонкой кишки в кровеносное русло с помощью белка — котранспортера глюкозы и галактозы и двух молекул натрия (SGLT — sodium glucose transporter) по градиенту концентрации натрия. В основе патогенеза мальабсорбции глюкозы-галактозы лежит нарушение синтеза белка — транспортера этих моносахаридов, вследствие чего глюкоза и галактоза не всасываются, а подвергаются метаболизму бактериальными ферментами в толстой кишке. Выраженное осмотически активное действие глюкозы и галактозы, оказываемое ими при нахождении в просвете тонкой кишки, приводит к развитию тяжелой диареи и обезвоживанию организма [30].

Основной симптом заболевания — водянистая пеннистая диарея с кислой реакцией среды (бактериальное брожение), манифестирующая сразу после рождения на фоне грудного вскармливания или кормления смесями, содержащими глюкозу и галактозу. Фруктозу больные переносят хорошо [30].

Диагностика мальабсорбции глюкозы-галактозы основывается в первую очередь на характерной клинической картине: раннее (сразу после рождения) начало диареи, отсутствие клиниче-

ского улучшения на фоне безлактозной диеты. Из инструментальных методов исследования можно применить водородный дыхательный тест, показывающий увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе после приема глюкозы, галактозы, лактозы. При биопсии стенки тонкой кишки обнаруживают неизмененную структуру ворсинок и нормальную активность дисахаридаз щеточной каймы, что позволяет исключить лактазную недостаточность. Верификацию диагноза проводят по результатам генетического тестирования на наличие мутаций гена SLC5A1 (описано 40 мутаций) [30, 31].

Лечение мальабсорбции глюкозы-галактозы включает строжайшую диету с исключением из рациона молока и молочных продуктов, при метаболизме которых образуется галактоза, а также сахара и сладостей, являющихся источниками глюкозы. Разрешены к употреблению овощи, фрукты, мясо, рыба, яйца, жиры, фруктоза, мед [30, 31].

Мальабсорбция фруктозы

Другой вид непереносимости моносахаридов — мальабсорбция фруктозы. В отличие от мальабсорбции глюкозы-галактозы она не является генетически детерминированным заболеванием, а обусловлена так называемой функциональной несостоятельностью белка-транспортера фруктозы, проявляющейся только при чрезмерном употреблении в пищу продуктов, содержащих фруктозу [32, 33].

Транспорт фруктозы через апикальную и базальную мембраны энтероцита в норме осуществляют белки GLUT-2 и GLUT-5 (glucosa transport family), являющиеся глюкозозависимыми. Это значит, что белки-транспортеры фруктозы активируются и встраиваются в апикальную мембрану энтероцита только после активизации другого белка-транспортера глюкозы (SGLT). В связи с этим фруктоза хорошо абсорбируется (в соотношении 1:1) совместно с глюкозой, недостаток которой может вызвать характерные симптомы пищевой непереносимости: диарею, боль в животе, его вздутие, у любого индивида при употреблении большого количества фруктозы [32–34].

Согласно результатам клинических исследований [35], доза фруктозы, которую способен усвоить практически каждый человек без возникновения дискомфорта в ЖКТ, составляет 10–15 г (что соответствует, например, 300 г груш, 250 г яблок, 100 г кураги). При однократном приеме более 50 г фруктозы вероятность возникновения симптомов пищевой непереносимости увеличивается до 50% [35]. В случае добавления к продуктам, содержащим фруктозу, сахара (глюкозы) способность к абсорбции фруктозы значительно возрастает.

Важно отметить, что алкоголь блокирует белок — транспортер фруктозы (GLUT-5), значительно снижая способность усваивать фруктозу, что приводит к развитию выраженных клинических симптомов [32, 33].

Врожденный дефицит сахаразы-изомальтазы

Кроме молочного сахара (лактозы), огромную долю в рационе современного человека составляет обычный пищевой сахар (сахароза) — дисахарид, расщепляемый до глюкозы и фруктозы ферментом щеточной каймы энтероцитов сахаразой — изомальтазой. Как следует из названия, этот фермент участвует также в расщеплении крахмала и мальтозы [1, 2, 36].

Снижение активности или полное прекращение синтеза сахаразы/изомальтазы является следствием мутаций, приводящих к развитию врожденного заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования (распространенность 1:5000). Известно несколько мутаций (p.Val577Gly, p.Gly1073Asp, Phe1745Cys, p.Arg1124X)[37], выявление которых у детей с хронической диареей позволяет установить диагноз и назначить правильное лечение. Альтернативными методами диагностики являются оценка активности сахаразы/изомальтазы в биоптатах стенки тонкой кишки [36], проведение дыхательного теста с C13, меченным углеродом [38].

Клиническая картина заболевания представлена осмотической диареей, выраженность которой зависит от степени дефицита фермента и количества принятой сахарозы или крахмала. Заболевание манифестирует после прекращения грудного вскармливания и введения в рацион крахмала и сахара [39].

Лечение врожденного дефицита сахаразы-изомальтазы основано на исключении из рациона всех продуктов, содержащих сахар, также запрещены яблоки, абрикосы, бананы, дыня, грейпфрут, манго, апельсины, ананасы и другие сладкие фрукты, бобы, фасоль, горох, соя. Разрешены все овощи, кроме картофеля и моркови, молоко и молочные продукты, сыр, йогурт с фруктозой, мясо, рыба, яйца, жиры, рис, пшеница, кукуруза, рожь, макароны, хлеб, авокадо, ягоды, киви, лимон, гранат, мед, фруктоза. С каждым приемом пищи больным рекомендован прием фермента сахаразы [39,40].

Непереносимость трегалозы (функциональное снижение активности трегалазы)

Еще один дисахарид, содержащийся в грибах, водорослях, дрожжах, — трегалоза. Несмотря на то что трегалоза, так же как мальтоза и крахмал, состоит из остатков глюкозы, она не может

расщепляться мальтазой или амилазой. В связи с наличием особой химической связи между двумя остатками глюкозы необходимо воздействие особого фермента щеточной каймы энтероцитов — трегалазы.

Эволюционно человеческий организм способен вырабатывать крайне небольшое количество данного фермента, поэтому при переедании грибов и других трегалозосодержащих продуктов возникают так называемая функциональная недостаточность фермента и характерные симптомы пищевой непереносимости [41, 42].

Непереносимость галактанов и фруктанов

В продуктах питания человека, кроме моносахаридов (глюкоза, фруктоза, галактоза) и дисахаридов (сахароза, лактоза, трегалоза), состоящих соответственно из одной и двух молекул, содержатся крупномолекулярные углеводы, например крахмал и гликоген (полимеры из глюкозы), фруктаны (полимеры из фруктозы), галактаны (полимеры из галактозы).

Эволюционно поджелудочной железой и слюнными железами, а также щеточной каймой энтероцитов синтезируется достаточное количество ферментов (амилаза и мальтаза), расщепляющих крахмал и гликоген до молекул глюкозы. В то же время у человека практически отсутствуют ферменты, расщепляющие связи во фруктанах и галактанах, содержащихся преимущественно во фруктах и овощах. Так, отсутствие фермента альфа-галактозидазы, расщепляющего 1- и 6-галактозные связи, приводит к тому, что лишь 5–15% поступивших с пищей фруктанов и галактанов абсорбируется в тонкой кишке [43–45]. Оставшаяся доля этих углеводов поступает в толстую кишку, вызывая сильнейшее вздутие, боль и диарею.

Между тем фруктаны и галактаны в большом количестве содержатся в ежедневном рационе человека: в фасоли (белой, красной, коричневой), чечевице, салате, капусте (бело- и краснокочанной, брюссельской, цветной, брокколи, кольраби), луке, чесноке, моркови, свекле, бобах, орехах, петрушке, муке и изделиях из нее (особенно цельных семенах зерновых), фисташках, семенах кунжута, сое и соевых продуктах (соевом молоке, тофу), спарже и др. [43].

Пациентам, у которых отмечаются выраженные симптомы пищевой непереносимости на фоне приема овощей и фруктов, рекомендовано применение фермента альфа-галактозидазы (препарат «Орликс®» по 1–3 таблетки с первыми порциями пищи). Альфа-галактозидаза — фермент, расщепляющий 1- или 6-галактозные связи в олигосахаридах и тем самым предотвращающий процессы, лежащие в основе непереносимости углеводов (избыточное образование кишечных газов, раз-

витие осмотической диареи). Оптимальной считают дозу 5 мг (1 таблетка) на перекусы, 10 мг (2 таблетки) на основные приемы пищи и 15 мг (3 таблетки) при чрезмерном потреблении переносимых продуктов [44, 45].

Проведен ряд клинических исследований, в которых была доказана эффективность альфа-галактозидазы при метеоризме. Так, двойное слепое перекрестное исследование по оценке эффективности альфа-галактозидазы у лиц с непереносимостью олигосахаридов, проведенное T.G. Ganiats и соавт. [44], показало статистически значимое снижение частоты метеоризма у респондентов, дополнительно получавших альфа-галактозидазу. При этом статистически значимые различия между двумя группами выявлены уже через 5 ч после пробного завтрака ($p = 0,04$).

В рандомизированном исследовании, выполненном M. Hillila и соавт. [45], в котором приняли участие 125 больных с СРК, было выявлено, что в группе пациентов, принимавших альфа-галактозидазу в течение 16 нед, наблюдалась отчетливая тенденция к снижению частоты вздутия живота по сравнению с группой плацебо.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном G. Di Nardo и соавт. [46], в которое были включены 52 ребенка с выраженным метеоризмом, отмечено значительное уменьшение доли детей с этой патологией ($p=0,024$) на фоне приема альфа-галактозидазы в течение 2 нед по сравнению с группой плацебо. Побочные эффекты альфа-галактозидазы не зарегистрированы.

Процесс получения этого фермента заключается в культивировании бактерии *E. coli* с геном, отвечающим за выработку альфа-галактозидазы. «Орликс®» включен в Российские рекомендации по лечению больных с СРК, его предлагают использовать при неэффективности диетических ограничений. Препарат рекомендуют принимать с первыми порциями пищи, содержащей овощи, фрукты, бобовые продукты.

Необходимо помнить, что при непереносимости углеводов, несмотря на выраженную боль в животе, вздутие, диарею, отсутствуют воспаление и другие органические изменения в слизистой оболочке кишечника. Более того, крупномолекулярные углеводы, поступающие в толстую кишку человека, являются пребиотиками, так как ферментируются бактериями с образованием широкого спектра конечных метаболитов, которые служат субстратом для роста и размножения других бактерий (симбиоз) [3, 4].

Какие вещества образуются при бактериальном метаболизме пищевых веществ, в значительной мере зависит от характера питания. Брожение сложных углеводов, таких как пищевые волокна и крахмал, происходит с образованием КЦЖК, например ацетата, пропионата, бутирата (уксус-

ная, пропионовая, масляная кислоты). КЦЖК являются питательной средой для эпителиальных клеток кишечника, функционируют как сигнальные молекулы, их синтез необходим для нормального функционирования ЖКТ [47, 48].

Роль КЦЖК в возникновении симптомов заключается в воздействии на окончания чувствительных нервных волокон. Так, в нескольких исследованиях [47, 48, 50, 51] было показано, что бутират натрия уменьшает выраженность абдоминальной боли у больных с СРК. Предполагают, что он снижает чувствительность механорецепторов кишечной стенки и изменяет высвобождение нейротрансмиттеров, отвечающих за перистальтику кишки.

Примечательно, что свойство некоторых углеводов попадать в толстую кишку, минуя всасывание в тонкой кишке, было положено в основу механизма действия осмотических слабительных, например препарата «Лактитол» («Экспортал®»), который по составу относится к классу олигосахаридов, подклассу дисахаридов: его молекула состоит из остатков галактозы и фруктозы. Фермента, который расщеплял бы такую связь, в организме человека нет. Благодаря этому лактитол не всасывается в тонкой кишке, обладает высокой осмотической активностью и достаточно быстро попадает в толстую кишку, где расщепляется бактериальными ферментами (является пребиотиком) с образованием КЦЖК, углекислого газа и воды. В результате увеличивается объем содержимого толстой кишки и ускоряется ее опорожнение [52].

Диагностика пищевой непереносимости

Для большинства компонентов продуктов питания, вызывающих пищевую непереносимость, отсутствуют специфические диагностические тесты (за исключением генетического тестирования), и диагноз пищевой непереносимости устанавливают только после исключения других заболеваний ЖКТ (целиакия, панкреатит, синдром избыточного бактериального роста, кишечные инфекции и т.д.) [50, 51, 53, 54].

«Золотым стандартом» в диагностике непереносимости компонентов продуктов питания считается клинически значимое улучшение самочувствия больного или полное исчезновение симптомов после исключения непереносимого компонента на 2–4 нед до достижения ремиссии с постепенным введением его в рацион для установления количества, не вызывающего клинических симптомов [4].

Одним из важнейших методов диагностики непереносимости углеводов является дыхательный тест с нагрузкой соответствующим углеводом. Принцип его заключается в следующем. В организме человека при метаболизме пищевых веществ

водород не образуется, а во время брожения углеводов с участием бактериальных ферментов образуются водород и метан, которые абсорбируются в кровь и выводятся из организма с выдыхаемым воздухом. Таким образом, при непереносимости углеводов водородный дыхательный тест дает возможность обнаружить увеличение содержания водорода в выдыхаемом воздухе после приема соответствующего углевода (лактоза, глюкоза, фруктоза, галактоза) по сравнению с исходным уровнем (до пищевой нагрузки) [55].

Методика проведения теста включает обязательную двухнедельную подготовку, во время которой исключают прием антибиотиков, пробиотиков и слабительных, процедуры по очистке кишечника. Пациент в течение 12 ч до диагностической процедуры не должен принимать пищу. Процедуру проводят следующим образом: за 5 мин до приема раствора с углеводом осуществляют забор образца выдыхаемого воздуха, затем пациенту предлагают выпить 50 г водного раствора лактозы (фруктозы 25 г, сорбитола 10 г), после чего в течение 2 ч через каждые 20 мин проводят забор образцов выдыхаемого воздуха и анализ содержания в нем водорода (H_2) и метана (CH_4). Как показало исследование, проведенное С.Н. Wilder-Smith и соавт. [54], использование водородного дыхательного теста позволило выявить у 51% больных с функциональными расстройствами ЖКТ непереносимость лактозы и у 60% — непереносимость фруктозы.

Для диагностики лактазной недостаточности существует также ряд других тестов, например гликемический нагрузочный тест с лактозой: в норме в течение 60 мин после приема лактозы (1 г на 1 кг массы тела, но не более 50 г) уровень глюкозы в крови должен повыситься не менее чем на 20% от исходного (примерно на 1 ммоль/л), в том случае, если этого не происходит, делают вывод о нарушении расщепления лактозы (гиполактазия) [26–28].

В некоторых случаях помощь в диагностическом поиске может оказать морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки с определением активности дисахаридазы.

В том случае, если речь идет о врожденных, генетически обусловленных заболеваниях, точный диагноз устанавливают с помощью генетического тестирования. Вспомогательным методом диагностики непереносимости углеводов служит определение pH кала, в котором обнаруживают повышенную кислотность (pH 5,5 и ниже) [33].

Кроме того, коммерческие лаборатории предлагают большое количество других методик, не имеющих при наличии пищевой непереносимости никакой диагностической ценности. К ним относятся анализ крови на IgG4, анализ кала «на дисбиоз», определение содержания в кале КЦЖК

и т.д. Эти методы не следует использовать при подозрении на пищевую непереносимость [4].

Заключение

Причиной мальдигестии и мальабсорбции пищевых веществ могут быть различные органические заболевания ЖКТ (целиакия, хронический панкреатит, острые кишечные инфекции и др.). В случае исключения органической патологии и персистирования таких симптомов, как абдоми-

нальная боль, диарея, вздутие живота и распира-ние, необходимо помнить о возможном наличии у больного непереносимости какого-либо из компонентов продуктов питания. Часто внимательное отношение к жалобам больного и скрупулёзный сбор анамнеза позволяют значительно улучшить качество жизни пациента лишь благодаря индивидуальной коррекции рациона путем ограничения потребления непереносимых продуктов питания и добавления в схему терапии соответствующих ферментных препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А.* Синдром диареи. М.: ГЭОТАР-Медицина; 2002. 185 с. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Sklyanskaya O.A.* Diarrhea syndrome. M.: GEOTAR - Medicine; 2002. 185 p.].
2. *Коротко Г.Ф.* Пищеварение — естественная технология. Краснодар: Эдви; 2010. 304 с. [*Korotko G.F.* Digestion as natural technology. Krasnodar: EDVI; 2010. 304 p.].
3. *Berni Canani R., Pezzella V., Amoroso A.* et al. Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children. *Nutrients* 2016, 10;8(3):157.
4. *Lomer M.C.E.* The aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:262-75.
5. *Malik V.S., Schulze M.B., Hu F.B.* Intake of sugar sweetened beverages and weight gain: A systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:274-88.
6. *Hammer H.F., Hammer J.* Diarrhea caused by carbohydrate malabsorption. *Gastroenterol Clin N Am* 2012; 41:611-27.
7. *Bohn L., Storsrud S., Tornblom H.* et al. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:634-41.
8. *Hayes P.A., Fraher M.H., Quigley E.M.* Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 10:164-74.
9. *Hayes P., Corish C., O'Mahony E.* et al. A dietary survey of patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2014; 27:36-47.
10. *Monsbakken K., Vandvik P., Farup P.* Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome — Etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:667-72.
11. *Simren M., Mansson A., Langkilde A.M.* et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001; 63:108-15.
12. *Hayes P., Corish C., O'Mahony E., Quigley E.M.* A dietary survey of patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2014; 27:36-47.
13. *Campbell A.K., Matthews S.B.* Bacterial metabolic «toxins»: A new mechanism for lactose and food intolerance, and irritable bowel syndrome. *Toxicology* 2010; 278:268-76.
14. *De Magistris L., Familiari V., Pascotto A.* et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51:418-24.
15. *Millward C.* Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2.
16. *Jackson J., Eaton W., Cascella N.* et al. Gluten sensitivity and relationship to psychiatric symptoms in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 2014; 159(0):539-42.
17. *De Magistris L., Familiari V., Pascotto A.* et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010. 51(4):418-24.
18. *Peters S.L., Biesiekierski J.R., Yelland G.W.* et al. Randomised clinical trial: gluten may cause depression in subjects with non-coeliac gluten sensitivity - an exploratory clinical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39(10):1104-12.
19. *Matthews S.B., Waud J.P.* Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J* 2005; 81:167-73.
20. *Diekmann L., Pfeiffer K., Naim H.Y.* Congenital lactose intolerance is triggered by severe mutations on both alleles of the lactase gene. *BMC Gastroenterol* 2015; 15:36.
21. *Di Rienzo T., D'angelo G., D'aversa F.* et al. Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17:18-25.
22. *Enattah N.S., Sahi T., Savilahti E.* et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002; 30:233-7.
23. *Khabarova Y., Grigoryeva V., Tuomisto S.* et al. High prevalence of lactase non-persistence among indigenous nomadic Nenets, north-west Russia. *Int J Circumpolar Health* 2012 Apr 25;71:1-6.
24. *Zhao J., Fox M., Cong Y.* et al. Lactose intolerance in patients with chronic functional diarrhoea: The role of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:892-900.
25. *Tomba C., Baldassarri A., Coletta M.* et al. Is the subjective perception of lactose intolerance influenced by the psychological profile? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:660-9.
26. *Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J.* Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol* 2012;5:113-21.
27. *Shaukat A., Levitt M.D., Taylor B.C.* et al. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. *Ann Intern Med* 2010 Jun 15;152(12):797-803.
28. *Montalto M., Curigliano V., Santoro L.* et al. Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol* 2006;12(2):187-91.
29. *Labayen I., Forga L., González A.* et al. Relationship between lactose digestion, gastrointestinal transit time and symptoms in lactose malabsorbers after dairy consumption. *Aliment Pharmacol Ther* 2001 Apr;15(4):543-9.

30. *Vallaeyls L., van Bierliet S., de Bruyn G.* et al. Congenital glucose-galactose malabsorption: A novel deletion within the SLC5A1 gene. *Eur J Pediatr* 2013; 172:409-11.
31. *Bothinah Ghazali, Sultan A. Almedhesh, Ali M. Alsuheel* et al. Congenital glucose-galactose malabsorption: A rare cause of chronic diarrhea. *Intern J Med Medical Scienc* 2014; 6(2):59-62.
32. *Gomara R.E., Halata M.S.* Fructose intolerance in children presenting with abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47:303-8.
33. *Jones H.F., Butler R.N., Brooks D.A.* Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300:G202-G206.
34. *Ledochowsky M., Widner B., Bair H.* et al. Fructose and sorbitol reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand J Gastroentrol* 2000; 35:1048-52.
35. *Frieling T.* Fructose malabsorption: how much fructose can a healthy subject tolerate? *Digestion* 2011; 84:269-72.
36. *Puntis J.W., Zamvar V.* Congenital sucrose-isomaltase deficiency: Diagnostic challenges and response to enzyme replacement therapy. *Arch Dis Child* 2015; 100:869-71.
37. *Uhrich S., Wu Z., Huang J.-Y.* et al. Four mutations in the SI gene are responsible for the majority of clinical symptoms of CSID. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2012; 55(Suppl 2):S34- S35.
38. *Robayo-Torres C.C., Opekun A.R., Quezada-Calvillo R.* et al. ¹³C-breath tests for sucrose digestion in congenital sucrose isomaltase-deficient and sacrosidase-supplemented patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48:412-18.
39. *Treem W.R.* Clinical aspects and treatment of congenital sucrose-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55:S7-S13.
40. *Macdonald S.* Carbohydrate intolerances. In: *Shaw V.* ed. *Clinical paediatric dietetics*, 4th edn. Chichester: Wiley Blackwell; 2015. P. 121-3.
41. *Murray I.A., Coupland K., Smith J.A.* et al. Intestinal trehalase activity in a UK population: establishing a normal range and the effect of disease. *Br J Nutr* 2000; 83; 241-5.
42. *Arola H., Koivula T., Karvonen A.L.* et al. Low trehalase activity is associated with abdominal symptoms caused by edible mushrooms. *Scand J Gastroenterol* 1999 Sep; 34(9):898-903. PubMed PMID: 10522609.
43. *Gibson P.R.* History of the low FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol* 2017 Mar; 32(Suppl 1):5-7. doi: 10.1111/jgh.13685. Review. PubMed PMID: 28244673.
44. *Ganiats T.G., Norcross W.A., Halverson A.L.* et al. Does Beano prevent gas? A double-blind crossover study of oral alpha-galactosidase to treat dietary oligosaccharide intolerance. *J Fam Pract* 1994; 39(5):441-5.
45. *Hillila M., Fakkila M.A., Sipponen T.* et al. Does oral alpha-galactosidase relieve irritable bowel symptoms? *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(1):16-21.
46. *Di Nardo G., Oliva S., Ferrari F.* et al. Efficacy and tolerability of alpha-galactosidase in treating gas-related symptoms in children. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2013; 13:142.
47. *Banasiewicz T., Krokowicz L., Stojcev Z.* et al. Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis* 2013; 15:204-9.
48. *Kannampalli P., Shaker R., Sengupta J.N.* Colonic butyrate- algescic or analgesic? *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23:975-9.
49. *Tana C., Umesaki Y., Imaoka A.* et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22(5):512-9.
50. *Monsbakken K., Vandvik P., Farup P.* Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome – Etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:667-72.
51. *Simren M., Mansson A., Langkilde A.M.* et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001; 63:108-15.
52. *Miller L.E., Tennilä J., Ouwehand A.C.* Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7:241-8.
53. *Hayes P., Corish C., O'Mahony E., Quigley E.M.* A dietary survey of patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2014; 27:36-47.
54. *Wilder-Smith C.H., Materna A., Wermelinger C.* et al. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:1074-83.
55. *Saad R.J., Chey W.D.* Breath tests for gastrointestinal disease: the real deal or just a lot of hot air? *Gastroenterology* 2007; 133(6):1763-6.

Запор функционального происхождения

Ю.О. Шульпекова, А.А. Курбатова, А.В. Седова

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Functional constipation

Yu.O. Shulpekova, A.A. Kurbatova, A.V. Sedova

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Рассмотреть последние изменения в классификации запора функционального происхождения (как самостоятельного заболевания, так и в рамках синдрома раздраженного кишечника), представления о его происхождении, а также рекомендуемые подходы к ведению пациентов с этой патологией.

Основные положения. В 2016 г. представлены материалы последнего Консенсуса по диагностике и лечению функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (так называемые Римские критерии IV). В разделе, касающемся заболеваний кишечника, выделена новая форма — опиоидиндуцированный запор; также претерпели некоторые изменения диагностические (в основном временные) критерии синдрома раздраженного кишечника и функционального запора. В новом Римском консенсусе различные виды функциональной патологии кишечника оценивают как проявления своеобразного континуума. Происхождение функциональных заболеваний кишечника продолжают рассматривать в контексте биопсихосоциальной модели; в их происхождении играют роль как конститутивные факторы, в частности особенности серотонинергической и адренергической регуляции, так и особенности питания, обмена желчных кислот и пр. В последние годы углубленно изучается роль изменений кишечной микробиоты.

Принципы лечения запора функционального происхождения в общих чертах остаются прежними. В первую очередь следует предпринимать усилия по модификации питания и образа жизни, включая

Aim of review. To discuss the recent updates in classification of constipation of functional origin (both as separate entity, and within the pattern of constipation-predominant irritable bowel syndrome), the concepts on pathogenesis and recommended treatment approaches.

Key points. In 2016 multinational consensus statement on functional gastrointestinal disorders (so-called Rome IV criteria) was presented. In the section devoted to the bowel diseases the new entity — opioid-induced constipation was defined; besides that diagnostic (mostly — the time-based criteria) of irritable bowel syndrome and functional constipation were modified. In new Rome consensus different types of functional bowel diseases were considered as specific forms of certain continuum. The origin of functional bowel diseases is still presented in the context of biopsychosocial model; that develop due to impact of constitutive factors, in particular features of serotonergic and adrenergic regulation, dietary habit, bile acid metabolism etc. In the recent years the role of intestinal microbiota changes was studied intensively.

The treatment approach for functional constipation underwent no significant changes. First of all it is required to attempt to modify dietary habits and lifestyle, including consumption of fermented milk products; at the second stage food fibers are prescribed, at inefficiency of these measures — relatively safe laxatives, and if necessary — drugs to relieve pain. Administration of probiotics and prebiotics is the promising trend in the functional bowel disease treatment, being pathogenically justified and. Promising results are received

Шульпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: jshulpekova@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Shulpekova Yuliya O. — MD, lecturer, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov university. Contact information: jshulpekova@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Поступила: 12.07.2017 / Received: 12.07.2017

потребление кисломолочных продуктов; на втором этапе назначают пищевые волокна, при неэффективности этих мер — относительно безопасные слабительные средства, при необходимости — препараты для лечения боли. Применение пробиотиков и пребиотиков — перспективное направление лечения функциональных заболеваний кишечника, такой подход наиболее патогенетически обоснован и безопасен. Многообещающие результаты получены при применении определенных штаммов бифидобактерий и лактобацилл, в частности комбинированного препарата «Флорасан Д», в состав которого входят *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*. Получен большой объем данных, доказывающих эффективность при запоре и вздутии живота штамма *B. lactis* DN-173010 (коммерческое наименование «ActiRegularis»), который включают в состав продуктов функционального питания для ежедневного приема.

Ключевые слова: запор функционального происхождения, пищевые волокна, кишечный микробиом, бифидобактерии.

at administration of specific strains of bifidobacteria and lactobacilli, in particular the combined probiotic «Florasan D» that includes *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*. Large-scale studies proving efficacy of *B. lactis* DN-173 010 strain (the commercial name «ActiRegularis») at constipation and functional flatulence are received, the drug is included to the spectrum of functional nutritional products for daily intake.

Key words: functional constipation, food fibers, intestinal microbiome, bifidobacteria.

Для цитирования: Шулпекова Ю.О., Курбатова А.А., Седова А.В. Запор функционального происхождения. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):105-112

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-105-112

For citation: Shulpekova Yu.O., Kurbatova A.A., Sedova A.V. Functional constipation. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):105-112

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-105-112

Введение

В 2016 г. представлены материалы последнего Консенсуса по диагностике и лечению функциональных заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) — так называемый Римский консенсус IV, в разработке которого принимали участие ведущие специалисты Европы и Америки.

Первое, что обращает на себя внимание в настоящей версии Консенсуса, — это рекомендация применять термин «расстройства взаимодействия желудочно-кишечного тракта и головного мозга» («disorders of gut-brain interaction») наряду с термином «функциональные расстройства» или даже взамен его, поскольку такая формулировка более точно отражает суть патологии. Новый термин подчеркивает, что в основе появления ее симптомов лежат комплексные нарушения: в разной степени выраженные нарушения моторики и висцеральной чувствительности, изменения иммунной реакции слизистой оболочки, изменения кишечной микрофлоры и/или изменения функций центральной нервной системы [1, 2]. Эксперты Rome Foundation считают обоснованным сохранение термина «функциональная диарея», что позволяет более четко отграничивать это состояние от других типов хронической диареи, пока не появится новое, более точное название [2]. В настоящее время развитие функ-

циональных желудочно-кишечных расстройств объясняют в рамках сложной биопсихосоциальной модели, и эта проблема, скорее всего, лежит в плоскости нейрогастроэнтерологии.

В Римском консенсусе IV классификация функциональных болезней кишечника включает следующие формы [3]:

1. *Синдром раздраженного кишечника (СРК): с преобладанием запора (СРК-З), с преобладанием диареи (СРК-Д), СРК смешанного типа и неклассифицируемый (СРК-Н)*. Форма СРК с преобладанием боли в данной редакции не выделяется.

2. Функциональный запор.

3. Функциональная диарея.

4. Функциональное вздутие живота.

5. Неспецифическое функциональное кишечное расстройство.

6. Опиоидиндуцированный запор.

К функциональным аноректальным расстройствам относятся [3]:

1. Недержание кала.

2. Функциональная аноректальная боль: синдром *levator ani*, неспецифическая функциональная аноректальная боль, *proctalgia fugax* (различие между этими состояниями базируется в основном на продолжительности существования симптомов).

3. Функциональные расстройства дефекации: неадекватная пропульсия при дефекации, диссинергичная дефекация.

Изменения, внесенные в классификацию и диагностические критерии каждого из расстройств, основываются на данных математического анализа частоты тех или иных проявлений у практически здоровых людей и у лиц, расценивающих их как болезненные проявления [3]. Важно, что в новом Римском консенсусе различные виды функциональной патологии кишечника рассматривают не изолированно, а как проявления своеобразного континуума — от форм без болевого компонента (функциональные диарея и запор) до форм, при которых боль вносит существенный вклад в клиническую картину болезни (СРК) [3]. Это представляется весьма логичным и обосновывается различием реакций организма «хозяина» на воздействие патогенных факторов. Кроме того, при функциональном запоре метеоризм может периодически индуцировать боль.

В клинические диагностические критерии СРК внесены некоторые изменения, в основе которых лежат результаты 10-летней аналитической работы экспертов с момента выхода Римских критериев III:

— формулировка «боль или дискомфорт в животе» изменена на «боль в животе» (понятие «дискомфорт» более расплывчатое и в некоторых языках отсутствует);

— формулировка «облегчение боли после дефекации» заменена на «боль связана с дефекацией» (у части пациентов отмечается нарастание боли после опорожнения кишечника);

— критерий частоты появления симптомов «в течение как минимум 3 дней в месяц» заменен на «как минимум 1 день в неделю»;

— формулировка «появление боли связано с изменением частоты дефекаций и консистенции кала» изменена на «боль связана с изменением частоты дефекаций и консистенции кала».

Диагноз функционального заболевания кишечника по-прежнему рассматривают как «диагноз исключения». Однако в новом Консенсусе предлагается опираться в основном на отсутствие «красных флагов»; проведение традиционных, рутинных исследований, таких как общий и биохимический анализы крови, копрологическое исследование, оценка функции щитовидной железы, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, расценивается как необязательное. Эксперты утверждают, что диагноз с достаточно высокой точностью может быть установлен лишь на основании соответствия клиническим критериям в отсутствие «симптомов тревоги» (анемия, уменьшение массы тела, отягощенная наследственность по колоректальному раку, воспалительным заболеваниям кишечника, целиакии). Специальные исследования, посвященные валидации новых клинических критериев, показали,

что их чувствительность и специфичность в диагностике СРК составляют 62,7 и 97,1%, функционального запора — 72,2 и 93,6% соответственно [3]. Проведение колоноскопии в Римском консенсусе IV рекомендуется при наличии «симптомов тревоги».

После публикации материалов Римского консенсуса IV последовали комментарии ведущих российских специалистов по этой проблеме, и если принципиальных расхождений в отношении общей структуры клинических форм, представлений о патогенезе и принципах лечения нет, то в аспекте тактики обследования прослеживается определенное несогласие. В частности, есть мнение, что вследствие неспецифичности симптомов функциональных кишечных расстройств план обследования пациентов должен включать рутинные исследования и в значительной части случаев — применение методов визуализации толстой кишки [1].

В новом Римском консенсусе выделены главы, в которых рассматривается роль кишечной микрофлоры в патогенезе функциональных заболеваний кишечника, особенно большой объем данных накоплен в отношении СРК и функциональной диспепсии. Патогенетическую роль играют продукты обмена микрофлоры, перенесенные или нераспознанные инфекции и паразитозы, взаимодействие микробов и «хозяина», опосредованное иммунными, метаболическими факторами, изменениями обмена желчных кислот. Со стороны организма «хозяина» отмечается повышение кишечной проницаемости и связанное с этим изменение нервной и иммунной регуляции [4].

Вызывает большой научно-практический интерес характеристика межкультурных и межнациональных различий в течении функциональных болезней кишечника, связанных с особенностями питания, генетическими различиями, влиянием факторов окружающей среды, различиями в восприятии болезни и местными традициями лечения [5].

Синдром раздраженного кишечника

Средняя распространенность СРК оценивается как 10–15%. Более чем у половины пациентов симптомы возникают/усиливаются после приема пищи. Продукты, провоцирующие симптомы: кофеин, газированные напитки, жирная пища, продукты с повышенным содержанием волокон (в особенности нерастворимых) и специфических углеводов, относящихся к разряду фрукто-, олиго-, ди- и моносахаридов («короткоцепочечные углеводы») и сахарных спиртов (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs) [6, 7]. Одни компоненты растительной пищи могут стимулировать глютаматные рецепторы и TRP-V1-рецепторы (капсаициновые), другие — биологически активные амины и салицилаты — влияют на обмен гистами-

на и активацию мастоцитов, что вызывает ухудшение течения болезни.

Выделяют нетяжелое (мягкое) течение, при котором наблюдаются нечастые обострения, симптомы слабовыраженные и в большинстве случаев наиболее эффективный подход — образование пациента (доступное объяснение причин появления симптомов и благоприятного прогноза болезни), психологическая поддержка с рекомендацией регулярно посещать врача, коррекция питания и образа жизни. При умеренно тяжелом течении обострения часто возникают рецидивы, даже на фоне рациональной диеты, или наблюдается персистенция симптомов. У таких пациентов чаще выявляют другие заболевания, классифицируемые как функциональные расстройства: фибромиалгию, функциональную диспепсию, мигрень, хроническую тазовую боль, больные чаще обращаются к врачу. В подобных случаях показана фармакотерапия, также необходимо уделить более пристальное внимание оценке психологического состояния пациента. При тяжелом течении, когда симптомы постоянные, достаточно интенсивные, вследствие чего снижаются работоспособность и качество жизни пациента, а терапия неэффективна, помимо ревизии диагноза, необходим мультидисциплинарный подход с участием терапевта/гастроэнтеролога, невролога и, возможно, психиатра для исключения нейропатической боли и соматоформных расстройств и коллегиального подбора терапии.

Функциональный запор и СРК-3

Распространенность обстипационного варианта СРК несколько выше, чем других типов, составляя 40–45% всех случаев СРК [8]. Распространенность функционального запора в популяции значительно варьирует (2–28%), что во многом объясняется особенностями питания; чаще он наблюдается у женщин. У одной части пациентов (по данным S. Shahid и соавт. [2], — у 42%) определяется замедленный транзит по толстой кишке, у другой (у 12%) — диссинергичная дефекация, нередко (у 25%) наблюдается их комбинация, при этом достаточно часто (у 20%) не выявляют ни отчетливых признаков замедления перистальтики, ни нарушений процесса дефекации (возможна комбинация пограничных расстройств). Примерно у трети пациентов с функциональным запором, независимо от его типа, может быть обнаружено замедленное опорожнение желудка и у части — замедленный транзит в верхних отделах ЖКТ, включая тонкую кишку.

В одной из работ, в которой был проведен анализ особенностей проявления функционального запора у женщин, обнаружена интересная закономерность: запор без клинических признаков диссинергии мышц тазового дна характерен для

пациенток более молодого возраста (18–45 лет), в то время как запор с симптомами диссинергичной дефекации чаще наблюдается у женщин в возрасте 45–65 лет. При проведении инструментальных исследований установлено, что, несмотря на отсутствие характерных клинических проявлений, диссинергия мышц тазового дна в форме парадоксального спазма наружного анального сфинктера и нарушения расслабления внутреннего наблюдалась у большинства (у 83,1%) пациенток более молодого возраста, между тем как замедленный транзит в отсутствие сопутствующей диссинергии мышц тазового дна — лишь у 8,7%. В то же время среди тех больных, у которых имелись выраженные симптомы диссинергии (старшая группа), у 40,2% наблюдался сопутствующий замедленный транзит. В этой группе диссинергия выражалась в несколько иной форме — преимущественно в виде нарушения расслабления лобково-прямокишечной мышцы (у 60,4% больных); также часто выявляли ректоцеле (у 61,3%) и ректальный пролапс (у 12,3%) [10].

Механизмы развития функционального запора и СРК-3 сложные (см. ранее). Помимо повышенной частоты депрессии и тревоги, что влияет на восприятие боли и частоту обращения к врачу, у таких пациентов описаны генетическая предрасположенность к формированию особенностей адренергической и серотонинергической регуляции [11], нарушение гастроколитического рефлекса (отсутствие должного понижения тонуса ректосигмоидной зоны после приема пищи обычной калорийности) [12, 13], измененное распределение энтерохромаффинных клеток [14], особенности обмена желчных кислот [15] и других регуляторов перистальтики. Прицельно изучают состав кишечной микробиоты и ее влияние на течение субклинического воспаления в стенке кишечника и нервную регуляцию [6]. Помимо уменьшения разнообразия кишечной микрофлоры, типичного для многих функциональных расстройств, при запоре установлено уменьшение содержания метаногенных бактерий, утилизирующих водород в просвете; особенно четко это показано для основного метанпродуцирующего вида *Methanobrevibacter smithii*. Наряду с замедлением моторики [16] избыточное накопление водорода может привести к вздутию живота (развитию метеоризма). В то же время дефицит метана — важного регулятора перистальтики — может сопровождаться вторичным замедлением кишечного транзита [17].

Важную роль в происхождении симптомов функциональных расстройств кишечника могут играть особенности питания. Уменьшенное потребление растительных волокон ассоциировано с развитием запора, что, с одной стороны, можно объяснить уменьшением объема кишечного содержимого и угнетением пропульсивных движений, с другой — пониженной выработкой короткоце-

почечных жирных кислот, стимулирующих перистальтику. Недостаточное потребление волокон, по-видимому, — одна из главных причин высокой распространенности СРК-3 и функционального запора в современном обществе. Это в особенности характерно для молодых женщин, ограничивающих себя в питании, и пожилых людей со сниженным аппетитом и другими проблемами, препятствующими рациональному питанию. При соблюдении диеты многие люди употребляют пищевые добавки, содержащие соединения кальция и железа, что повышает риск развития запора.

Такие продукты, как бобовые, лук, капуста и другие из группы FODMAPs (см. ранее), неперевариваемые (нерастворимые) волокна в составе отрубей и злаков служат в качестве субстрата для образования кишечного газа. В условиях висцеральной гиперчувствительности повышенное газообразование приводит к усилению боли [18].

Основные принципы лечения функционального запора и СРК-3

На первом этапе лечения при нетяжелом течении функционального запора и СРК-3 следует рекомендовать увеличение содержания в рационе пищевых растительных волокон в составе продуктов питания или пищевых добавок. Варьируя потребление пищевых волокон, можно добиться уменьшения выраженности симптомов функционального запора и СРК-3 у значительной части больных [18, 37]. Рекомендуется увеличить содержание клетчатки до 20–35 г в день с учетом массы тела и энергетических затрат пациента, при этом необходимо контролировать содержание липидов в крови. Содержание волокон следует увеличивать постепенно, оценивая их переносимость, начиная с 3–5 г на порцию пищи [19].

Употребление преимущественно растворимых, высокогидрофильных, волокон (оболочек семян лечебного подорожника псиллиума, или исфагулы) в дозе 2,5–30 г в день дробно характеризуется доказанной эффективностью в уменьшении выраженности таких проявлений запора, как необходимость натуживаться при дефекации и плотная консистенция кала (сила доказательности умеренная) [1]. К высокогидрофильным волокнам относятся также камеди и метилцеллюлоза.

При употреблении преимущественно нерастворимых волокон, в частности отрубей, может наступить ухудшение — нарастание вздутия и боли в животе. Углеводы, в которых сахаридные остатки соединены преимущественно не альфа-, а бета-связями (большинство из них относится к категории FODMAPs), что значительно затрудняет их гидролиз в просвете, могут провоцировать ухудшение вследствие повышения газообразования [20]. В то же время при умеренном употреблении сахаристые веще-

ства (например, в спелых ягодах и плодах, меде) оказывают послабляющее действие; кроме того, многие плоды, в частности слива, содержат гликозидоподобные вещества.

Для поддержания нормальной перистальтики также необходимы достаточная физическая активность (минимальная нагрузка — быстрая полчасовая ходьба ежедневно), а также пребывание в покое в течение 15 мин после каждого приема пищи. Следует выделять время для посещения туалета в утренние часы (даже при отсутствии отчетливых позывов на дефекацию): это способствует расслаблению мышц тазового дна и стимулирует позывы.

Чрезмерное потребление кофеина (в составе черного и зеленого чая, кофе, газированных напитков) может провоцировать активный диурез и обезвоживание, кофеин вызывает выброс адреналина и кортизола, угнетающих перистальтику. Следует свести к минимуму употребление алкоголя, который приводит к дегидратации; пиво содержит значительное количество танинов.

При необходимости проведения лекарственной терапии — назначения слабительных средств — в качестве препаратов первого ряда в большинстве случаев рекомендуют осмотические слабительные, характеризующиеся мягким действием и высокой безопасностью. В рекомендации Римского консенсуса IV из препаратов этого класса включен полиэтиленгликоль (17–34 г в день), поскольку накоплен большой объем данных, доказывающих эффективность и безопасность этого препарата при запоре функционального происхождения. Среди рекомендованных слабительных указаны также агонист гуанилатциклазы С линаклотид (стимулятор кишечной перистальтики и секреции) и селективный активатор хлоридных каналов 2-го типа любипростон. Эти два препарата обладают доказанной эффективностью в отношении улучшения общего самочувствия больных, однако они не зарегистрированы в России. В Российских рекомендациях по лечению СРК, а также Рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации упоминаются и другие эффективные слабительные препараты, в частности лактулоза, прукалоприд, бисакодил [21, 22].

При необходимости назначения антидепрессантов с целью устранения боли при СРК-3 следует отдавать предпочтение селективным ингибиторам обратного захвата серотонина, а не трициклическим антидепрессантам, к побочным эффектам которых относится запор.

В материалах Римского консенсуса IV специальный акцент сделан на таких подходах, как назначение пре- и пробиотиков, препаратов на основе лекарственных растений, когнитивная поведенческая терапия, гипнотерапия, акупунктура. Немедикаментозные методы лечения могут быть применены как дополнение к фармакотера-

пии при ее неэффективности, а также при нежелании пациента принимать лекарственные средства. У больных с функциональными заболеваниями отмечена вероятность достаточно выраженного плацебо-эффекта, определяемого взаимоотношениями врача и пациента.

Применение про- и пребиотиков — перспективное направление лечения СРК, такой подход, пожалуй, в наибольшей степени патогенетически обоснован и безопасен при функциональных заболеваниях кишечника [23].

Мета-анализ результатов применения различных про- и пребиотиков при СРК и функциональном запоре показал, что в целом препараты этих классов эффективны в устранении боли в животе, вздутия и учащении стула при запоре, однако сделать выводы об особенной эффективности определенных штаммов затруднительно [24].

Можно прогнозировать, что наиболее выраженный эффект могут дать препараты, в состав которых включены бифидобактерии [25], поскольку для экспериментальных моделей колита и СРК в большинстве случаев характерно возникновение дефицита бактерий этого рода — представителей основной кишечной популяции. Бифидобактерии проявляют выраженную сахаролитическую и репаративную активность, регулируют перистальтику благодаря продукции короткоцепочечных жирных кислот и влиянию компонентов собственной цитоплазмы, дают противовоспалительный эффект и оказывают анксиолитическое действие. Многообещающие результаты получены также при применении некоторых штаммов лактобацилл [23, 26, 27].

В аспекте лечения запора функционального происхождения, пожалуй, наибольший объем доказательных данных накоплен в отношении функциональных продуктов «Активиа», содержащих пробиотический штамм *Bifidobacterium lactis* DN-173010 (коммерческое наименование этого штамма — ActiRegularis) [23]. Он характеризуется высокой выживаемостью при прохождении кислой среды желудка и желчьсодержащей среды тонкой кишки. Продукты «Активиа» могут быть использованы для ежедневного потребления даже здоровыми людьми, поскольку нежелательных явлений, в том числе склонности к диарее, при их применении не зарегистрировано. В исследованиях с участием здоровых добровольцев показано, что на фоне приема кисломолочного продукта, в состав которого включен штамм *B. lactis* DN-173010, ускоряется транзит по ободочной кишке в целом и наиболее значительно в правых отделах [28].

В рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах, в которые были включены пациенты с СРК-3 ($n=34$), показано, что при употреблении кисломолочного продукта, содержащего *B. lactis* DN-173010, отмечались

существенное уменьшение доли испытывавших «максимальное» ощущение распираания в животе, а также снижение среднего показателя объема живота как объективного показателя метеоризма (на 78% в группе получавших пробиотический штамм в сравнении с 29% при приеме «контрольного» кисломолочного продукта со сходными органолептическими свойствами, но без добавления специальных штаммов).

У пациентов, употреблявших пробиотический продукт со штаммом *B. lactis* DN-173010, достоверно уменьшилось время пассажа как в верхних отделах (до уровня слепой кишки — на 1,2 ч), так и по толстой кишке (на 12,2 ч). На фоне этих изменений общая выраженность симптомов (боль в животе и настоятельные позывы на дефекацию) в группе получавших лечебный штамм достоверно уменьшилась [29].

В сравнительном исследовании (контроль — кисломолочный продукт, содержащий инактивированные бактерии), проведенном Y.X. Yang и соавт. [30], показана эффективность кисломолочного продукта, содержащего *B. lactis* DN-173010 и йогуртовые штаммы — BIO (R), в лечении запора у женщин ($n=135$). С конца 1–2-й недели в обеих группах существенно возросла частота дефекаций, отмечено улучшение консистенции кала. Однако на фоне употребления кисломолочного продукта с живыми *B. lactis* DN-173010 эффект был достоверно более выраженным [30]. Уменьшение выраженности метеоризма, повышение частоты дефекаций и качества жизни больных с СРК-3 отмечены и в других работах [31]. Употребление кисломолочного продукта, включающего данный штамм бифидобактерий, также способствует устранению субклинических дискомфортных ощущений в животе в популяции практически здоровых людей, не вызывая при этом диареи, что обосновывает возможность его применения в составе продуктов функционального питания для ежедневного приема [32, 33].

Установлено, что, помимо продуктов, включающих *B. lactis* DN-173010, положительное влияние на субъективные проявления запора с замедленным транзитом оказывает йогурт, содержащий *Lactobacillus casei Shirota* ($n=24$) [34], хотя эффект этого штамма в другой работе не подтвердился [35]. При употреблении йогурта и капсул с *B. lactis* HN019 уменьшаются общее время транзита по ЖКТ и вероятность возникновения желудочно-кишечных проявлений у здоровых лиц [36].

Выраженный клинический эффект у больных с СРК-3 отмечен при использовании пробиотической композиции «Флорасан-Д», содержащей *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. rhamnosus*. Проведен сравнительный анализ влияния пробиотика «Флорасан Д» в стандартной дозировке (по 250 мг 2 раза в день) при приеме в течение 28 дней и плацебо на динамику симптомов, состо-

яние кишечной микрофлоры, показатели водородного дыхательного теста с лактулозой и качество жизни у пациентов с обстипационным вариантом СРК ($n=33$). Показано, что в отношении уменьшения выраженности основных клинических проявлений (боль в животе и нарушения дефекации), повышения качества жизни больных, нормализации показателей водородного дыхательного теста «Флорасан-Д» эффективнее плацебо [37].

Проведены работы с целью оценки эффективности других штаммов лактобацилл и бифидобактерий при СРК, функциональном запоре и вздутии живота, в частности *B. lactis* CNCM I-2494 [35, 38]. Синбиотик — комбинация артишока (содержащего инулинподобный фруктан) и пробиотического штамма *L. paracasei* IMPC2.1 — продемонстрировал эффективность в отношении улучшения консистенции кала и уменьшения чувства неполного опорожнения кишечника [39]. Однако в некоторых исследованиях, в которых, несмотря на выраженные лечебные эффекты

отдельных штаммов бактерий в исследованиях *in vitro*, в клинических условиях их действие отчетливо не проявилось [40, 41]. Разрабатывается новое направление в лечении функциональных заболеваний кишечника — трансплантация микрофлоры здорового донора [42].

При лечении пробиотиками, по-видимому, важно выбрать наиболее адекватную временную нишу или режим («окно возможностей»), когда действие таких препаратов окажется оптимальным. Для расширения арсенала таких средств и выработки оптимальной стратегии необходимы время и определенные экономические затраты. При нетяжелом течении СРК-3 и функционального запора ежедневный прием функциональных пробиотических продуктов, содержащих штаммы, эффективность и безопасность которых доказаны, могло бы стать эффективной и безопасной стратегией лечения и профилактики этой патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. Шенгулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(5):99-103 [Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A. Review of the Rome-IV criteria of irritable bowel syndrome: are there any basic changes? Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):99-103].
2. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology 2016 Feb 19; pii: S0016-5085(16)00223-7.
3. Simren M., Palsson O.S., Whitehead W.E. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. Curr Gastroenterol Rep 2017; 19(4): 15.
4. Barbara G., Feinle-Bisset C., Ghoshal U.C. et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2016;150:1305-18.e8.
5. Fang X., Francisconi C.F., Fukudo S., Gerson M.J., Kang J.Y., Schmulson Wasserman M.J., Sperber A.D. Multicultural Aspects in Functional Gastrointestinal Disorders (FGIDs). Gastroenterology 2016 Feb 15. pii: S0016-5085(16)00179-7.
6. Lee H.J., Choi J.K., Ryu H.S., Choi C.H., Kang E.H., Park K.S., Min Y.W., Hong K.S. Therapeutic Modulation of Gut Microbiota in Functional Bowel Disorders. J Neurogastroenterol Motil 2017 Jan 30;23(1):9-19.
7. Schmulson Wasserman M.J., Drossman D.A. What Is New in Rome IV. J Neurogastroenterol Motil 2017 Apr; 23(2): 151-63.
8. Anbardan S.J., Daryani N.E., Fereshtehnejad S.M., Taba Tabatabaee V., Keramati M.R., Ajdarkosh H. Gender Role in Irritable Bowel Syndrome: A Comparison of Irritable Bowel Syndrome Module (ROME III) Between Male and Female Patients. J Neurogastroenterol Motil 2012 Jan;18(1):70-7.
9. Shahid S., Ramzan Z., Maurer A.H., Parkman H.P., Fisher R.S. Chronic idiopathic constipation: more than a simple colonic transit disorder. J Clin Gastroenterol 2012 Feb;46(2):150-4.
10. Ribas Y., Saldaña E., Martí-Ragué J., Clavé P. Prevalence and pathophysiology of functional constipation among women in Catalonia, Spain. Dis Colon Rectum 2011 Dec;54(12):1560-9.
11. Saito Y.A. The role of genetics in IBS. Gastroenterol Clin N Am 2011 Mar;40(1):45-67.
12. Deiteren, A., Camilleri M., Burton D., McKinzie S., Rao A., Zinsmeister A.R. Effect of meal ingestion on ileocolonic and colonic transit in health and irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci 2010;55:384-91.
13. Di Stefano M., Miceli E., Missanelli A., Mazzocchi S., Corazza G.R. Meal induced rectosigmoid tone modification: a low caloric meal accurately separates functional and organic gastrointestinal disease patients. Gut 2006 Oct;55(10):1409-14.
14. El-Salhy M., Seim I., Chopin L., Gundersen D., Hatlebakk J.G., Hausken T. Irritable bowel syndrome: the role of gut neuroendocrine peptides. Front Biosci (Elite Ed) 2012 Jun 1;4:2783-800.
15. Abrahamsson H., Ostlund-Lindqvist A.M., Nilsson R., Simrén M., Gillberg P.G. Altered bile acid metabolism in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome and functional constipation. Scand J Gastroenterol 2008;43(12):1483-8.
16. Triantafyllou K., Chang C., Pimentel M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility. J Neurogastroenterol Motil 2014 Jan; 20(1):31-40.
17. Agrawal A., Whorwell P., Houghton L. Is abdominal distension related to delayed small and large transit transit in patients with constipation predominant irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2006; 130(Suppl 2):632.
18. DeLegge M. (ed.). Nutrition and Gastrointestinal Disease. © Humana Press Inc.; 2008. 338 p.
19. Buchman A.L. Nutritional Care of the Patient with Gastrointestinal Disease. CRC Press; 2015. 441 p.
20. Tuck C.J., Muir J.G., Barrett J.S., Gibson P.R. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols: Role in irritable bowel syndrome. Exp Rev Gastroenterol Hepatol 2014;15:1-16.
21. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Васильев С.В., Головенко О.В.,

- Головенко А.О., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Кашиников В.Н., Куликовский В.Ф., Липина Т.Л., Маев И.В., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Тихонов А.А., Трухманов А.С., Фоменко О.Ю., Халиф И.Л., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Чибисов Г.И., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Яновой В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(2):92-101 [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K., Belousova Ye.A., Vasil'ev S.V., Golovenko O.V., Golovenko A.O., Grigor'ev Ye.G., Kostenko N.V., Kashnikov V.N., Kulikovskiy V.F., Lapina T.L., Maev I.V., Poluektova Ye.A., Rumyantsev V.G., Timerbulatov V.M., Tikhonov A.A., Trukhmanov A.S., Fomenko O.Yu., Khalif I.L., Khubezov D.A., Chashkova Ye.Yu., Chibisov G.I., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Yanovoy V.V. Diagnosis and treatment of patients with irritable bowel syndrome: clinical guidelines. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2014;24(2):92-101].
22. Синдром раздраженного кишечника: Глобальная перспектива. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Интернет-сайт <http://www.worldgastroenterology.org> – 1 июля 2017 г. [Irritable bowel syndrome: Global perspective. Practical guidelines of the World Gastroenterology Organisation. <http://www.worldgastroenterology.org>; July 1, 2017].
 23. Whorwell P.J. Do Probiotics Improve Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome? Ther Adv Gastroenterol 2009 Jul; 2(Suppl 4):37-44.
 24. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E. et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2014;109:1547-61.
 25. Aragon G., Graham D.B., Borum M., Doman D.B. Probiotic Therapy for Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterol Hepatol (N.Y.) 2010 Jan; 6(1):39-44.
 26. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. Ann Gastroenterol 2015 Apr-Jun; 28(2):203-9.
 27. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., Hurley G., Luo F., Chen K., O'Sullivan G.C., Kiely B., Collins J.K., Shanahan F., Quigley E.M. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology 2005 Mar; 128(3):541-51.
 28. Marteau P., Cuillerier E., Meance S., Gerhardt M.F., Myara A., Bouvier M., Bouley C., Tonde F., Bommelaer G., Grimaud J.C. Bifidobacterium animalis strain DN-173010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2002 Mar; 16(3):587-93.
 29. Agrawal A., Houghton L.A., Morris J., Reilly B., Guyonnet D., Goupil Feuillerat N., Schlumberger A., Jakob S., Whorwell P.J. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther 2009 Jan; 29(1):104-14.
 30. Yang Y.X., He M., Hu G., Wei J., Pages P., Yang X.H., Bourdu-Naturel S. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173010 on Chinese constipated women. World J Gastroenterol 2008; 14(40):6237-43.
 31. Mouret M., Mercier C.H. et al. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26:475-86.
 32. Marteau P., Guyonnet D., Lafaye de Micheaux P., Gelu S. A randomized, double-blind, controlled study and pooled analysis of two identical trials of fermented milk containing probiotic Bifidobacterium lactis CNCM I-2494 in healthy women reporting minor digestive symptoms. Neurogastroenterol Motil 2013 Apr;25(4):331-e252.
 33. Guyonnet D., Woodcock A., Stefani B., Trevisan C., Hall C. Fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173010 improved self-reported digestive comfort amongst a general population of adults. A randomized, open-label, controlled, pilot study. J Dig Dis 2009 Feb;10(1):61-70.
 34. Krammer H.J., von Seggern H., Schaumburg J., Neumer F. Effect of Lactobacillus casei Shirota on colonic transit time in patients with chronic constipation. Coloproctology 2011;33:109-13.
 35. Mazlyn M.M., Nagarajah L.H., Fatimah A., Norimah A.K., Goh K.L. Effects of a probiotic fermented milk on functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Gastroenterol Hepatol 2013 Jul; 28(7):1141-7.
 36. Waller P.A., Gopal P.K., Leyer G.J., Ouwehand A.C., Reifer C., Stewart M.E., Miller L.E. Dose-response effect of Bifidobacterium lactis HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. Scand J Gastroenterol 2011 Sep; 46(9):1057-64.
 37. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The effect of a multi-strain probiotic on the symptoms and small intestinal bacterial overgrowth in constipation-predominant irritable bowel syndrome: a randomized, simple-blind, placebo-controlled trial. Am J Clin Med Res 2014; 3(2):18-23.
 38. Eales J., Gibson P., Whorwell P., Kellow J., Yellowlees A., Perry R.H.J., Edwards M., King S., Wood H., Glanville J. Systematic review and meta-analysis: the effects of fermented milk with Bifidobacterium lactis CNCM I-2494 and lactic acid bacteria on gastrointestinal discomfort in the general adult population. Ther Adv Gastroenterol 2017 Jan; 10(1): 74-88.
 39. Riezzo G., Orlando A., D'Attoma B., Guerra V., Valerio F., Lavermicocca P., De Candia S., Russo F. Randomised clinical trial: efficacy of Lactobacillus paracasei-enriched artichokes in the treatment of patients with functional constipation – a double-blind, controlled, crossover study. Aliment Pharmacol Ther 2012 Feb; 35(4):441-50.
 40. Favretto D.C., Pontin B., Moreira T.R. Effect of the consumption of a cheese enriched with probiotic organisms (Bifidobacterium lactis bi-07) in improving symptoms of constipation. Arq Gastroenterol 2013 Jul-Sep; 50(3):196-201.
 41. Ojetti V., Ianiro G., Tortora A., D'Angelo G., Di Rienzo T.A., Bibbi S., Migneco A., Gasbarrini A. The effect of Lactobacillus reuteri supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Gastrointest Liver Dis 2014 Dec; 23(4):387-91.
 42. Pinn D.M., Aroniadis O.C., Brandt L.J. Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? Neurogastroenterol Motil 2015 Jan; 27(1):19-29.

Лечение ректоцеле, обусловленного недостаточностью мышц тазового дна, у женщин

А.О. Соловьев^{1,2,3}, А.А. Воробьев^{1,3}, О.Л. Соловьев²,
Г.А. Соловьева^{1,2}, Е.В. Литвина¹

¹Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, Российская Федерация

²ЗАО «Медицинское научно-производственное объединение «Клиника «Движение», г. Волгоград, Российская Федерация

³Волгоградский научный медицинский центр, г. Волгоград, Российская Федерация

Treatment of the rectocele caused by pelvic floor muscles incompetence in women

A.O. Solovyov^{1,2,3}, A.A. Vorobyev^{1,3}, O.L. Solovyev², G.A. Solovyova^{1,2}, E.V. Litvina¹

¹Chair of operative surgery and topographic anatomy, Federal state government-financed educational institution of higher education «Volograd state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Volgograd, the Russian Federation

²Private limited company «Medical development and production facility «Dvizheniye» clinic»,

³Volograd scientific medical center, Volgograd, Russian Federation

Соловьев Алексей Олегович – кандидат медицинских наук, член Ассоциации колопроктологов России, ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», врач-колопроктолог Медицинского научно-производственного объединения «Клиника «Движение», г. Волгоград. Контактная информация: alex-sol@list.ru

Solovyov Alexey O. – MD, member of the Russian Association of coloproctology, assistant-professor, chair of operative surgery and topographical anatomy, «Volograd state medical university», coloproctologist of Medical development and production facility «Dvizheniye» clinic», Volgograd. Contact information: alex-sol@list.ru

Воробьев Александр Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», президент Всероссийской ассоциации клинических анатомов, сопредседатель Всероссийской УМК по оперативной хирургии и топографической анатомии Минздрава РФ

Vorobyov Alexander A. – MD, PhD, professor, head of the chair of operative surgery and topographical anatomy, «Volograd state medical university», president of the All-Russian association of clinical anatomists; cochairman of the All-Russian academic and methodological commission for operative surgery and topographical anatomy, Ministry of healthcare of the Russian Federation

Соловьев Олег Ленианович – кандидат медицинских наук, профессор Российской академии естественных наук, член Ассоциации колопроктологов России, главный врач Медицинского научно-производственного объединения «Клиника «Движение», г. Волгоград

Solovyov Oleg L. – MD, professor of the Russian academy of natural sciences, member of the Russian Association of coloproctology, chief physician of Medical development and production facility «Dvizheniye» clinic», Volgograd

Соловьева Галина Александровна – ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», врач-колопроктолог Медицинского научно-производственного объединения «Клиника «Движение», г. Волгоград

Solovyova Galina A. – assistant-professor, chief operative surgery and topographical anatomy, «Volograd state medical university», coloproctologist of Medical development and production facility «Dvizheniye» clinic», Volgograd

Литвина Екатерина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет».

Контактная информация: katu1967@yandex.ru; 400051, г. Волгоград, ул. Панферова, 6-183

Litvina Ekaterina V. – MD, lecturer, chair of operative surgery and topographical anatomy, «Volograd state medical university». Contact information: katu1967@yandex.ru; 400051, Volgograd, Panferov St., 6-183.

Поступила: 20.03.2017 / Received: 20.03.2017

Цель исследования. Оценить результаты хирургического лечения синдрома обструктивной дефекации, обусловленного развитием ректоцеле вследствие недостаточности мышц тазового дна, с использованием оригинального метода реконструкции мышц промежности.

Материал и методы. Предложенный оригинальный метод сфинктеролеваторопластики апробирован в хирургическом лечении синдрома обструктивной дефекации, обусловленного недостаточностью мышц тазового дна, у 134 пациенток.

Результаты. Функцию дефекации у наблюдаемой группы пациенток оценивали по шкале запора Векснера. До операции средний показатель составлял $23,5 \pm 4,1$ балла, после операции — $12,4 \pm 2,2$ балла, через 1 мес после операции он снижался до $5,8 \pm 1,9$ балла, различия значений по сравнению с дооперационным уровнем статистически значимы ($p < 0,05$) и доказывают эффективность проведенного оперативного вмешательства. Кроме того, функциональный результат оценивали комплексно как хороший, удовлетворительный или неудовлетворительный. Хороший и удовлетворительный функциональный результат получен у 127 (94,7±1,9%) пациенток. Анализ анкеты, с помощью которой оценивали характер и выраженность нарушений моторно-эвакуаторной функции толстой кишки в отдаленном периоде, показал, что все пациентки отметили существенное улучшение своего состояния. В сроки 6–24 мес рецидив ректоцеле выявлен у 7 женщин, что составило $5,22 \pm 1,9\%$ от общего числа пациенток или $8,4 \pm 3,0\%$ от числа пациенток, согласившихся пройти осмотр в позднем послеоперационном периоде.

Выводы. Предложенный метод выполнения сфинктеролеваторопластики при недостаточности мышц тазового дна позволяет добиться хороших результатов лечения ректоцеле и сопровождающего его синдрома обструктивной дефекации.

Ключевые слова: ректоцеле, хирургическое лечение ректоцеле, сфинктеролеваторопластика, обструктивная дефекация, недостаточность мышц тазового дна.

Aim of investigation. To evaluate the results of surgical treatment of obstructed defecation syndrome caused by rectocele due to posterior vaginal wall prolapse by original reconstruction method of perineal muscles.

Material and methods. Original method of sphincter plication and levatorplasty was approved at surgical treatment of obstructed defecation syndrome due to pelvic floor muscles incompetence in 134 patients.

Results. Defecation function in studied group of patients was evaluated by Wexner constipation score. Prior to the surgery the average score was 23.5 ± 4.1 , after operation — 12.4 ± 2.2 , in 1 month after operation it decreased to 5.8 ± 1.9 , difference in score in comparison to preoperative level was statistically significant ($p < 0.05$) and prove efficacy of surgical treatment. The functional result was also generally estimated as good, satisfactory or unsatisfactory. The good and satisfactory functional result was obtained in 127 (94.7±1.9%) patients. The analysis of questionnaire for estimation of character and severity of colonic motor and evacuatory function disorders in remote period demonstrated significant improvement in all patients. In terms of 6–24 months rectocele recurrence was diagnosed in 7 women i.e. $5.22 \pm 1.9\%$ of all patients or $8.4 \pm 3.0\%$ of those who consented to undergo examination in late postoperative period.

Conclusions. The original method of sphincter plication and levatorplasty at pelvic floor muscles incompetence provides good results for rectocele and accompanying obstructed defecation syndrome treatment.

Key words: rectocele, posterior vaginal wall prolapse repair, sphincter plication and levatorplasty, obstructive defecation, pelvic floor muscles incompetence.

Для цитирования: Соловьев А.О., Воробьев А.А., Соловьев О.Л., Соловьева Г.А., Литвина Е.В. Лечение ректоцеле, обусловленного недостаточностью мышц тазового дна, у женщин. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):113-120
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-113-120

For citation: Solovyov A.O., Vorobyev A.A., Solovyev O.L., Solovyova G.A., Lytvyna Ye.V. Treatment of the rectocele caused by pelvic floor muscles incompetence in women. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):113-120
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-113-120

Введение

Исследования, проведенные в последние годы как в нашей стране, так и за рубежом, показали, что у 15–43% женщин выявляют недостаточность мышц тазового дна [1–6]. Травматичные роды, родовспомогательные операции, врожденная слабость мышечно-связочного аппарата являются основными этиологическими факторами нарушения анатомической и функциональной

целостности мышц тазового дна и органов малого таза у женщин и развития различной патологии [7–10].

Среди всех больных с проктологическими заболеваниями у 3–7% диагностируют ректоцеле — дивертикулоподобное выпячивание передней стенки прямой кишки в заднюю стенку влагалища [11]. Ректоцеле как проявление недостаточности мышц тазового дна также приводит к развитию синдрома обструктивной дефекации [12, 13].

У больных с ректоцеле акт дефекации превращается в проблему, вплоть до применения самостоятельного ручного пособия. Причины таких проблем — значительное ослабление мышечного компонента акта эвакуации каловых масс из дистальной части ампулы прямой кишки, разрушение ректовагинальной перегородки, растяжение и пролабирование передней стенки прямой кишки во влагалище, изменение аноректального угла прямой кишки. Каловые массы скапливаются в дивертикулоподобном образовании в передней стенке прямой кишки, вследствие чего возникает обструктивная дефекация. До 80% пациентов с ректоцеле предъявляют жалобы на затрудненную дефекацию и запор, в связи с чем они вынуждены использовать слабительные средства, прибегать к очистительным клизмам и ручному пособию [13].

При синдроме обструктивной недостаточности, обусловленном повреждением сухожильного центра промежности, лечение сводится к хирургическому устранению ректоцеле и ректального пролапса, так как оно более эффективно, чем консервативная терапия. В настоящее время предложено более 500 способов хирургического лечения ректоцеле [14–17], которые можно разделить на несколько групп: пластика местными тканями; пластика с использованием лоскутов на питающей ножке, выкроенных из отдаленных тканей (мышцы бедра); пластика аллотрансплантатами; эндоректальная хирургия.

Несмотря на большое количество существующих методик хирургической коррекции ректоцеле, сохраняется высокая частота (около 60%) неудовлетворительных результатов [11]. В первую очередь это объясняется стремлением к надежному ушиванию тканей, что приводит к развитию анемии, некроза и неудовлетворительному результату. К тому же многие известные методики не учитывают анатомические особенности промежности при ректоцеле.

С целью повышения эффективности хирургического лечения ректоцеле и сопровождающего его синдрома обструктивной дефекации нами разработана, апробирована на трупном материале, запатентована и внедрена в клиническую практику оригинальная методика выполнения сфинктеролеваторопластики с помощью одного шва переменного направления [18]. Эта методика анатомически обоснована, технически выполнима, позволяет добиться полноценной реконструкции промежности и создать условия для восстановления функции прямой кишки.

Материал и методы исследования

За период с 2011 по 2014 г. включительно нами прооперированы 134 женщины в возрасте от 24 до 59 лет (средний возраст $42,3 \pm 5,1$ года) с ректоце-

ле I–III степени, сопровождавшимся синдромом обструктивной дефекации. С целью хирургической коррекции данной патологии использован оригинальный способ сфинктеролеваторопластики с помощью одного шва переменного направления. У всех пациентов получено добровольное информированное согласие на проведение этой операции.

Предложенный способ сфинктеролеваторопластики [18] включает восстановление анатомических структур промежности после предварительного разъединения тканей промежности разрезом и последующего их сшивания, при этом разрез выполняют в виде треугольника с основанием на промежности и вершиной во влагалище, выше избытка слизистой оболочки его задней стенки. Восстановление анатомических структур промежности осуществляют одним швом, используя двоярную проленовую нить, при этом производят последовательные вколы и выколы иглы, меняя их направление, после чего затягивают нить. Первый вкол иглы делают в один угол у основания треугольника, захватывают поврежденную переднюю порцию сфинктера, проходят через ткани промежности и выходят в средней части основания треугольника. Второй вкол выполняют во фронтальной плоскости, в средней части стороны треугольника, обходят один леватор с фасциями, захватывают мышечный слой передней стенки прямой кишки и выходят в вершине треугольника. Третий вкол делают на вершине треугольника, обходят другой леватор с фасциями и выходят в средней части противоположной стороны треугольника. Четвертый вкол выполняют в средней части основания треугольника, захватывают поврежденные структуры передней порции

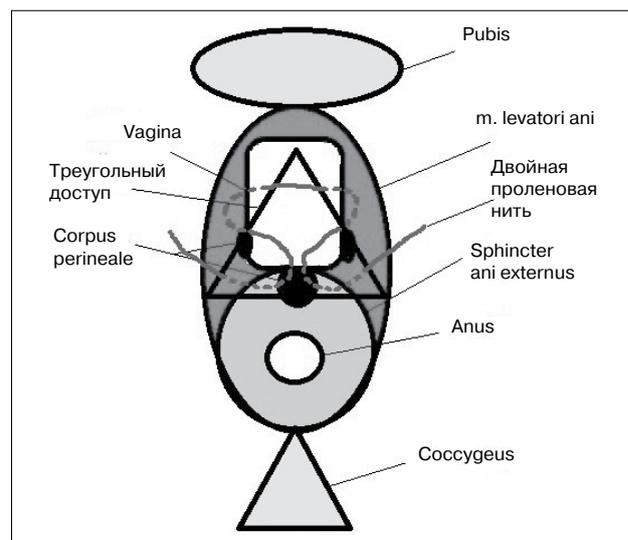


Рис. 1. Схема наложения шва переменного направления на мышцы тазового дна

Fig. 1. Schematic presentation of variable direction stitching of pelvic floor muscles

Таблица 1

Диагностическая карта на основе вопросника Векснера

Вся информация является строго конфиденциальной. Пожалуйста, отметьте тот ответ, который лучше всего подходит Вам					
Какова у Вас частота дефекаций	1–2 раза за 1–2 дня	Два раза в неделю	Один раз в неделю	Менее одного раза в неделю	Менее одного раза в месяц
Бывает ли у Вас болезненная затрудненная дефекация	Никогда	Редко	Иногда	Обычно	Всегда
Испытываете ли Вы чувство неполного опорожнения	Никогда	Редко	Иногда	Обычно	Всегда
Испытываете ли Вы боли в животе	Никогда	Редко	Иногда	Обычно	Всегда
Какова обычно продолжительность дефекации, мин	Менее 5	5–10	10–20	20–30	Более 30
Используете ли Вы вспомогательные средства	Без помощи	Слабительные	Клизма или пальцевая помощь	–	–
Каково количество безуспешных попыток дефекации за сутки	Никогда	1–3	3–6	6–9	Более 9
Какова продолжительность запора, годы	0	1–5	5–10	10–20	Более 20
* Памятка для расшифровки (баллы)	0	1	2	3	4

* Строка «Памятка для расшифровки (баллы)» не распечатывается.

Таблица 2

Результаты проктографии у женщин с ректоцеле I–III степени

Параметр	Степень выраженности ректоцеле		
	I (n=53)	II (n=81)	III (n=10)
Частота нарушения опорожнения прямой кишки, %	22,6	85,2	100

сфинктера и выходят в другой угол у основания треугольника (рис. 1).

Проанализированы непосредственные и отдаленные результаты операции. Продолжительность послеоперационного наблюдения варьировала от 6 до 24 мес.

Эффективность хирургического лечения оценивали комплексно с использованием результатов анкетирования, клинического осмотра и инструментальных исследований.

Всем пациенткам до и после операции выполняли клинический осмотр прямой кишки, оценку состояния ректовагинальной перегородки и мышц тазового дна, ректороманоскопию, ультразвуковое исследование тазового дна по стандартной методике с помощью вагинального мультимодального датчика 6–8 МГц, эвакуаторную проктографию. Для оценки сократительной способности анального сфинктера использовали сфинктерометр Аминова. Силу сокращения мышц промежности оценивали по величине прироста давления при напряжении мышц тазовой диафрагмы с помощью влагалищного датчика-перинеометра «Peritron 9600».

Результаты лечения оценивали по анатомическому критерию – отсутствию рецидива – клинически при обследовании и функциональному

критерию – влиянию оперативного вмешательства на качество акта дефекации и проявления диспареунии.

Влияние оперативного вмешательства на функцию дефекации оценивали по шкале запора Векснера, предложенной в 1996 г. и применяемой в отечественной колопроктологии [19], при использовании которой получают результаты, аналогичные таковым при применении «Системы балльной оценки степени нарушений эвакуаторной функции толстой кишки», разработанной в ГНЦ колопроктологии Минздрава РФ [20]. Вопросник был сформирован нами в виде диагностической карты, облегчающей заполнение и дальнейший подсчет результатов (табл. 1). Результат анкетирования варьирует от 0 до 30. Выраженность каждого симптома оценивали от 0 до 4 баллов (за исключением помощи при дефекации, которая ранжируется от 0 до 2).

В предоперационном периоде и в различные сроки после операции оценивали условный угол между плоскостью анального сфинктера и пуборектальной мышцей как объективный показатель отсутствия или наличия ректоцеле, анатомической целостности мышц тазового дна и прогнозирования физиологической функции прямой

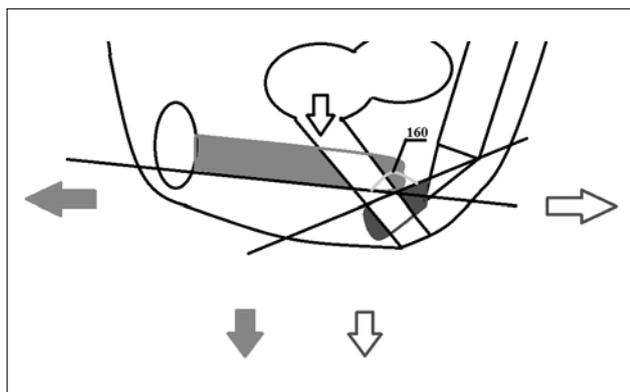


Рис. 2. Направление вектора дефекации при повреждении сухожильного центра промежности
Fig. 2. Defecation vector direction at central perineal tendon damage

кишки. За норму угла между плоскостью анального сфинктера и пуборектальной мышцей принимали 160–170°. При повреждении сухожильного центра промежности происходит расхождение не только правого и левого леваторов, но также пуборектальной мышцы и наружного сфинктера заднего прохода. При дефекации вследствие действия внутрибрюшного давления условный угол между данными мышцами становится более острым, происходит смещение наружного сфинктера заднего прохода в сторону копчика, соответственно смещается анальный канал, изменяется аноректальный угол. В данном случае вектор дефекации направлен на переднюю стенку прямой кишки (рис. 2). В этом и заключается основной механизм развития синдрома обструктивной дефекации, обусловленного недостаточностью мышц тазового дна.

Таблица 3

Оценка функционального результата оперативного вмешательства в раннем послеоперационном периоде (1 мес)

Функциональный результат	Число пациентов	
	абс.	%
Хороший	98	73,2
Удовлетворительный	34	25,3
Неудовлетворительный	2	1,5
Всего ...	134	100,0

Таблица 4

Сравнение частоты жалоб на проявления проктогенного колостазы до и после операции

Жалобы	Частота жалоб, %	
	до операции	после операции (1 мес)
Запор	93,2±2,1	1,5±1,0*
Боль во время акта дефекации	20,1±3,4	1,5±1,0*
Чувство неполного опорожнения прямой кишки	99,2±0,7	6,0±2,0*
Длительный (более 10 мин) акт дефекации	44,0±4,3	10,4±2,6*
Необходимость в применении слабительных препаратов или корректирующей диеты	83,5±3,2	13,4±2,9*
Необходимость в применении клизм	48,5±4,3	1,5±1,0*
Многомоментный акт дефекации	90,3±2,6	3,7±1,6*

* $p < 0,05$ в сравнении с дооперационными показателями.

Таблица 5

Динамика изменения давления во влагалище

Показатель	Срок измерения		
	до операции	после операции	через 1 мес после операции
Тонус вагинального сфинктера, см вод. ст.	11,5±4,7	32,4±5,8*	30,6±5,1*
Волевое сокращение сфинктера, см вод. ст.	21,3±8,2	60,5±10,1*	67,4±11,2*

* $p < 0,05$ в сравнении с дооперационными показателями.

Таблица 6

Сравнительная оценка пред- и послеоперационных показателей сфинктерометрии у больных с ректоцеле

Показатель	Величина усилия, г (M±m)	
	до операции	после операции (1 мес)
Тоническое напряжение	355,2±12,7	385±6,2*
Максимальное усилие	507,2±10,7	562±10,3*
Волевое усилие	154,9±11,1	177±7,2

*p<0,05 в сравнении с дооперационными показателями.

Таблица 7

Оценка функционального результата оперативного вмешательства в отдаленном периоде

Функциональный результат	Число пациентов	
	абс.	%
Хороший	72	53,7±4,3
Удовлетворительный	55	41±4,2
Неудовлетворительный	7	5,2±1,9
Всего ...	134	100,0

Таблица 8

Сравнение частоты жалоб больных до операции и в отдаленном послеоперационном периоде

Жалобы	Частота жалоб, %		
	до операции	6 мес после операции	в отдаленном послеоперационном периоде (24 мес)
Запор	93,2±2,1	1,5±1,0*	5,9±2,0*
Боль во время акта дефекации	20,1±3,4	1,5±1,0*	3,7±1,6*
Чувство неполного опорожнения прямой кишки	99,2±0,7	6,0±2,0*	22,4±3,6*
Длительный (более 10 мин) акт дефекации	44,0±4,3	10,4±2,6*	14,2±3,0*
Необходимость в применении слабительных препаратов или корректирующей диеты	83,5±3,2	13,4±2,9*	19,4±3,4*
Необходимость в применении клизм	48,5±4,3	1,5±1,0*	5,22±1,9*
Многомоментный акт дефекации	90,3±2,6	3,7±1,6*	6,7±2,1*

*p<0,05 в сравнении с дооперационными показателями.

Результаты исследования и их обсуждение

Частоту нарушения опорожнения прямой кишки перед операцией изучали с помощью проктографии. Отмечена тенденция к увеличению частоты нарушения эвакуаторной функции прямой кишки в зависимости от степени выраженности ректоцеле (табл. 2)

Функцию дефекации у наблюдаемой группы пациенток оценивали по шкале запора Векснера. До операции средний показатель составлял 23,5±4,1 балла, после операции — 12,4±2,2 балла, а через 1 мес после операции он снижался до 5,8±1,9 (различия значений по сравнению с дооперационным уровнем статистически значимы; p<0,05), что свидетельствует об эффективности проведенного оперативного вмешательства.

На рис. 3 приведены средние показатели шкалы запора Векснера до и в разные сроки после оперативного вмешательства.

Кроме того, функциональный результат оценивали комплексно по следующим критериям: хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный (табл. 3).

Хороший результат — самостоятельное опорожнение прямой кишки, отсутствие болевого синдрома во время акта дефекации, отсутствие многомоментного акта дефекации.

Удовлетворительный результат — самостоятельное опорожнение прямой кишки на фоне корректирующей диеты без применения очистительных клизм.

Неудовлетворительный результат — сохранение затрудненного опорожнения прямой кишки,



Рис. 3. Средние показатели шкалы запора Векснера (1996) до и после оперативного вмешательства (баллы)

Fig. 3. Mean values of Wexner constipation score (1996) before and after surgery (points)

использование слабительных или очистительных клизм.

В целом все пациентки отметили существенное улучшение своего состояния, значительное уменьшение выраженности проявлений проктогенного колостаз (оцененное по шкале запора Векснера). Достоверно уменьшилась частота предъявления жалоб (табл. 4).

При измерении давления во влагалище аппаратом «Peritron 9600» функциональный результат зафиксирован сразу после операции. В послеоперационном периоде результат не ухудшался, а показатель давления несколько увеличивался (табл. 5). В целом показатели тонуса и волевого сокращения стабилизируются через 1 мес после операции, достоверно отличаясь от предоперационного уровня.

Проведена также сравнительная оценка сократительной способности запирающего аппарата прямой кишки до и после операции, на основании результатов которой выявлена тенденция к улучшению функции запирающего аппарата прямой кишки, стриктуры ануса не обнаружены, при этом достоверно увеличилось тоническое напряжение и максимальное усилие. Исходя из этого, можно сделать заключение, что разработанная операция может быть выполнена и при инконтиненции анального сфинктера. Результаты сфинктерометрии представлены в табл. 6.

Отдаленный послеоперационный период (от 6 до 24 мес) активно отслежен у всех пациенток, при этом осмотрены 83 (61,9%) пациентки,

остальные на осмотр не пришли, оценивая свое состояние как хорошее, лечение — результативное, в связи с чем отсутствует обоснованная необходимость в дополнительных осмотрах. Таким образом, хороший и удовлетворительный функциональный результат получен у 127 (94,7±1,9%) пациенток (табл. 7).

Анализ анкеты, использованной для оценки характера и выраженности моторно-эвакуаторной функции толстой кишки в отдаленном периоде, показал, что в целом все пациентки отметили существенное улучшение своего состояния, значительное уменьшение выраженности проявлений заболевания по сравнению с предоперационным уровнем. Достоверно уменьшилась частота предъявления жалоб (табл. 8), однако отмечался умеренный возврат симптоматики по сравнению с послеоперационным уровнем.

В сроки 6–24 мес рецидив ректоцеле выявлен у 7 женщин, что составило $5,22 \pm 1,9\%$ от общего числа пациенток или $8,4 \pm 3,0\%$ от числа пациенток, согласившихся пройти осмотр в позднем послеоперационном периоде.

Выводы

Основным показанием к хирургическому лечению является синдром обструктивной дефекации, обусловленный повреждением сухожильного центра промежности (разрыв, надрез, многократные роды и т.д.), который приводит к развитию недостаточности мышц тазового дна и таких заболеваний, как ректоцеле, пролапс. Консервативная терапия при этом дает лишь временный эффект, не предотвращает дальнейшее развитие заболевания и может быть использована на этапах подготовки к оперативному вмешательству.

Анализ функциональных результатов хирургического лечения пациенток с ректоцеле с помощью разработанной нами методики сфинктеропластики показал эффективность метода в ближайшем и сохранение функционального результата в отдаленном послеоперационном периоде: достоверное уменьшение частоты жалоб на затрудненную дефекацию, снижение среднего балла по шкале запора Векснера, достоверное увеличение показателей тонуса и волевого сжатия мышц промежности по результатам перинеометрии, уменьшение частоты нарушений дефекации, выявленное при проктографии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. Шельгин Ю.А., Титов А.Ю., Джанаев Ю.А. и др. Особенности клинической картины и характер нейрофункциональных нарушений у больных ректоцеле. Колопроктология 2012; 4(42):27-32 [Shelygin Yu.A., Titov A.Yu., Dzhanayev Yu.A. et al. Features of clinical presentation and nature of neuro-and functional disorders in rectocele patients. Koloproktologiya 2012; 4(42):27-32].
2. Хитарьян А.Г., Дульеров К.А., Погосян А.А. и др. Анатомо-функциональное состояние мышц тазового дна и ректовагинальной перегородки у женщин с задним тазовым пролапсом и ректоцеле. Практ мед 2013; 2(67):90-4 [Khitaryan A.G., Dulyerov K.A., Pogosyan A.A. et al. Anatomical and functional state of pelvic floor muscles and rectovaginal septum at posterior vaginal prolapse and rectocele. Prakt med 2013; 2(67):90-4].
3. Шельгин Ю.А., Титов А.Ю., Бирюков О.М. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения ректоцеле. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 4(23):79-85 [Shelygin Yu.A., Titov A.Yu., Biryukov O.M. et al. Long-term results of posterior vaginal wall prolapse repair. Ros z gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 4(23):79-85].
4. Кузьминов А.М., Минбаев Ш.Т., Королик В.Ю. Новый способ лечения ректоцеле. Колопроктология 2011;3(37):33-4 [Kuzminov A.M., Minbayev Sh.T., Korolik V.Yu. Original method for rectocele treatment. Koloproktologiya 2011; 3(37):33-4].
5. Воробьев А.А., Соловьев О.Л., Соловьев А.О., Попова И.С., Литвина Е.В. Анатомическая реконструкция промежности при ректоцеле. Вopr реконструкт пласт хир 2015;1(18):57-63 [Vorobyov A.A., Solovyev O.L., Solovyev A.O., Popova I.S., Litvina E.V. Anatomic reconstruction of the perineum during rectocele. Iss Reconstruct Plastic Sur 2015; 1(18):57-63].
6. Воробьев А.А., Соловьев О.Л., Соловьев А.О., Литвина Е.В. Топографо-анатомические особенности промежности при ректоцеле. Вестн Волгоградск гос мед ун-та 2014;3:31-4 [Vorobyev A.A., Solovyev O.L., Solovyev A.O., Litvina Ye.V. Topographic anatomical features of perineum at rectocele. Vestn Volgogradsk gos med un-ta 2014; 3:31-4].
7. Масленников С.В. Обоснование тактики хирургического лечения ректоцеле (клинико-анатомическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2006. 20 с. [Maslennikov S.V. Verification of treatment approach to posterior vaginal wall prolapse repair (clinical and anatomical study): Author's abstract. MD degree thesis. Rostov-on-Don; 2006. 20 p.].
8. Попова И.С., Ленская Т.Д., Полякова Л.А. Ректоцеле как проявление недостаточности мышц тазового дна. Вестн Волгоградск гос мед ун-та 2008;1(25):91-3 [Popova I.S., Lenskaya T.D., Polyakova L.A. Rectocele as a manifestation of pelvic floor muscle incompetence. Vestn Volgogradsk gos med un-ta 2008; 1(25):91-3].
9. Перов Ю.В., Попова И.С., Михайлов И.А. Синдром obstructивной недостаточности. Мед здравоохр 2016; 4(24):394-7 [Perov Yu.V., Popova I.S., Mikhaylov I.A. Obstructed constipation syndrome. Med zdravookhr 2016; 4(24):394-7].
10. Кузьминов А.М., Орлова Л.П., Зароднюк И.В. и др. Эндоректальная циркулярная проктопластика в лечении ректоцеле. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 5(21): 75-81 [Kuzminov A.M., Orlova L.P., Zарodnyuk I.V. et al. Endorectal circular proctoplasty for rectocele treatment. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 5(21): 75-81].
11. Смирнов А.Б. Сравнительная оценка методов хирургической коррекции ректоцеле. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2006; 10:22-6 [Smirnov A.B. Comparative evaluation of surgical methods for rectocele treatment. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova 2006; 10:22-6].
12. Царьков П.В., Сандриков В.А., Тулина И.А. Эффективность хирургического лечения ректоцеле при синдроме obstructивной дефекации с помощью сетчатых имплантов. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2012; 8:25-33 [Tsarkov P.V., Sandrikov V.A., Tulina I.A. Efficacy of posterior vaginal wall prolapse repair by mesh implants at obstructed defecation syndrome. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova 2012; 8:25-33].
13. Соловьев О.Л., Соловьев А.О., Соловьева Г.А., Соловьева М.О., Соловьева И.О. Способ сфинктеропластики. Патент на изобретение № 2489098; заявл. 13.06.2012; опубл. 10.08.2013 [Solovyev O.L., Solovyev A.O., Solovyeva G.A., Solovyeva M.O., Solovyeva I.O. Method of sphincter plication and levatoroplasty. Patent for invention No. 2489098; acc. 13.06.2012; publ. 10.08.2013].
14. Хворов В.В., Чеканов М.Н. Опыт применения шкалы запоров Векснера у больных ректоцеле. В кн.: Сборник работ XII научно-практической конференции «Актуальные проблемы неотложной помощи в практическом здравоохранении»; 2006 2 июня; Мытищи; 2006. С. 146-8 [Khvorov V.V., Chekanov M.N. Application of Wexner constipation scale for rectocele patients. In: abstracts of the XII scientific and practical conference «Actual Problems of emergency care in practical medicine»; 2006 June 2; Mytishchi; 2006. p 146-8].
15. Титов А.Ю., Бирюков О.М., Фоменко О.Ю., Войнов М.А. Метод биологической обратной связи в лечении проктогенных запоров у взрослых пациентов. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 6(24):78-81 [Titov A.Yu., Biryukov O.M., Fomenko O.Yu., Voynov M.A. Method of biological feed-back in treatment of proctogenic constipations in adults. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 6(24): 78-81].
16. Dietz H.P. Rectocele or stool quality: what matters more for symptoms of obstructed defecation? / H.P. Dietz. Tech Coloproctol 2009;13(4):265-8.
17. The rectogenital septum: morphology, function, and clinical relevance / F. Aigner, A.P. Zbar, B. Ludwikowski et al. Dis Col Rect 2005;47(2):131-40.
18. Transvaginal rectal repair: a new treatment option for symptomatic rectocele? / T. Schwandner, M.H. Roblick, A. Hecker et al. Int J Colorectal Dis 2009;24(12):1429-34.
19. Palit S., Bhan C., Lunmiss P.J. et al. Evacuation proctography: a reappraisal of normal variability. Colorectal Dis 2014;16:538-46.
20. Riss S. Surgery for obstructed defecation syndrome-is there an ideal technique. World J Gastroenterol 2015;21(1):1-5.