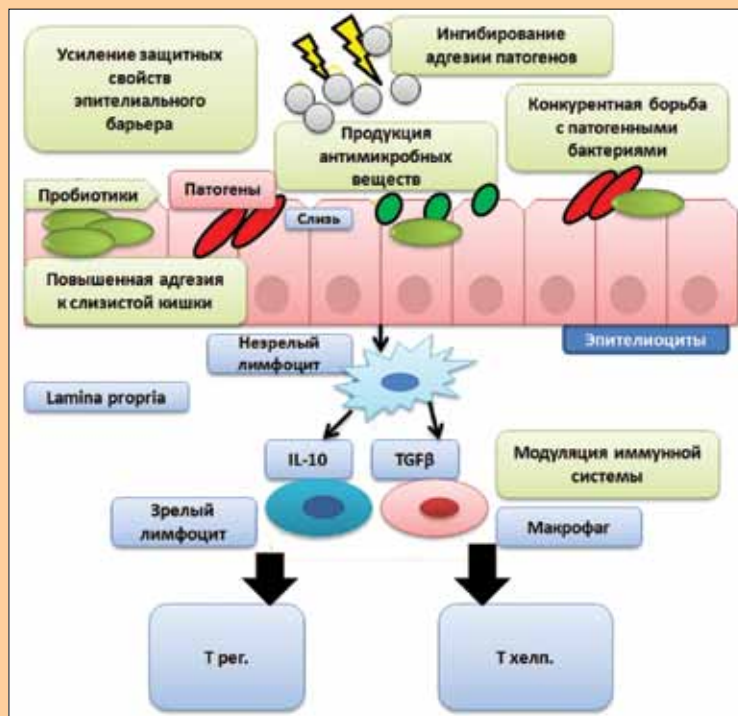




# Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

## Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology



Основные механизмы действия пробиотиков в кишечнике.  
Пояснения на С. 8–14

## От редакции

|                                                                                               |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Выдающийся русский физиолог Александр Михайлович Уголев<br>(К 90-летию со дня рождения) ..... | 4 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---|

## Лекции и обзоры

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Е.А. Каших, В.Т. Ивашкин</i><br>Пробиотики, метаболизм и функциональное состояние<br>сердечно-сосудистой системы ..... | 8  |
| <i>З.А. Лемешко</i><br>Возможности лучевых методов исследования в диагностике<br>гастроэнтерологических заболеваний ..... | 15 |

## Оригинальные исследования

|                                                                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>О.П. Алексеева, Л.Н. Касимова, Е.Е. Горячева</i><br>Приверженность к терапии у пациентов с патологией<br>желудочно-кишечного тракта .....                                           | 20 |
| <i>И.В. Маев, С.А. Кочетов</i><br>Клиническое значение инфекции <i>Helicobacter pylori</i> у пациентов<br>с железодефицитной анемией: особенности комплексного подхода к терапии ..... | 29 |
| <i>Е.А. Лосик, В.Т. Ивашкин</i><br>Гематологические проявления аутоиммунного гастрита .....                                                                                            | 37 |

## Гепатология

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Ч.С. Павлов, И.В. Дамулин, В.Т. Ивашкин</i><br>Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия .....       | 44 |
| <i>М.М. Котович, Ф.К. Манеров, Е.В. Лучшева</i><br>Нозологические аспекты гепатомегалии и спленомегалии в детском возрасте ..... | 54 |

## Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

|                                                                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>А.А. Шептулин</i><br>Основные положения Киотского согласительного совещания по проблеме<br>гастрита, ассоциированного с инфекцией <i>Helicobacter pylori</i> ..... | 59 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## Клинические рекомендации

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов, С.В. Васильев, Е.Г. Григорьев,<br/>В.В. Дудка, Б.Н. Жуков, О.Ю. Карпухин, А.М. Кузьминов, В.Ф. Куликовский,<br/>Т.Л. Лапина, А.В. Лахин, И.В. Маев, А.И. Москалев, А.В. Муравьев, В.В. Половинкин,<br/>Е.А. Полуэктова, Ю.М. Стойко, В.М. Тимербулатов, А.С. Трухманов, С.А. Фролов,<br/>Г.И. Чибисов, О.С. Шифрин, А.А. Шептулин, И.Л. Халиф, А.Г. Эфрон, В.В. Яновой</i><br>Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации<br>колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных<br>дивертикулярной болезнью ободочной кишки ..... | 65 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## Клинический разбор

|                                                                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>А.И. Ульянин, Е.А. Полуэктова, О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин,<br/>А.С. Тертычный, А.Г. Иванова, Д.Н. Фёдоров</i><br>Диарея у пациентки 54 лет, перенесшей тотальную колэктомию ..... | 81 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## Новости колопроктологии

|                                                                                                                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Е.А. Конович, К.Е. Широких, И.Л. Халиф, М.В. Шапина</i><br>Цитокины толстой кишки при тяжелой форме язвенного колита .....                                                                                        | 93 |
| <i>П.В. Царьков, И.А. Тулина, А.Ю. Кравченко, А.В. Леонтьев</i><br>Непосредственные результаты лапароскопической и открытой<br>мезоколонэктомии с D3 лимфодиссекцией при раке левых отделов<br>ободочной кишки ..... | 99 |

## Обмен опытом

|                                                                                                                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>А.М. Нечипай, М.В. Зобнина, Л.М. Черкасова,<br/>И.Б. Перфильев, В.А. Кривопусков</i><br>Морфологические и эндоскопические критерии диагностики<br>зубчатых аденом толстой кишки ..... | 107 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## Школа клинициста

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| Клинические задачи ..... | 116 |
|--------------------------|-----|

РЖГГК он-лайн – [www.gastro-j.ru](http://www.gastro-j.ru)

Учредитель:  
Российская  
гастроэнтерологическая  
ассоциация

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 сайтах  
[www.gastro-j.ru](http://www.gastro-j.ru),  
[www.m-vesti.ru](http://www.m-vesti.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 опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук

Перепечатка материалов  
только с разрешения  
главного редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламной информации несут рекламодатели

© Российский журнал  
гастроэнтерологии,  
гепатологии,  
колопроктологии

|                                                                              |          |                                                                     |          |
|------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------|----------|
| Главный редактор<br>В.Т. Ивашкин                                             | Москва   | Editor-in-chief<br>V.T. Ivashkin                                    | Moscow   |
| Исполнительный директор проекта<br>Г.Г. Пискунов                             | Москва   | Production Manager<br>G.G. Piskunov                                 | Moscow   |
| Ответственный секретарь<br>Т.Л. Лапина<br>(Эл. почта: editorial@gastro-j.ru) | Москва   | Editorial Manager<br>T.L. Lapina<br>(E-mail: editorial@gastro-j.ru) | Moscow   |
| Редакционная коллегия                                                        |          | Editorial board                                                     |          |
| Е.К. Баранская                                                               | Москва   | Ye.K. Baranskaya                                                    | Moscow   |
| Х.Е. Блюм                                                                    | Фрейбург | H.E. Blum                                                           | Freiburg |
| А.О. Буеверов                                                                | Москва   | A.O. Buyeverov                                                      | Moscow   |
| С.А. Булгаков                                                                | Москва   | S.A. Bulgakov                                                       | Moscow   |
| О.М. Драпкина                                                                | Москва   | O.M. Drapkina                                                       | Moscow   |
| А.В. Калинин                                                                 | Москва   | A.V. Kalinin                                                        | Moscow   |
| (зам. главного редактора)                                                    |          | (deputy editor-in-chief)                                            |          |
| А.В. Кононов                                                                 | Москва   | A.V. Kononov                                                        | Moscow   |
| З.А. Лемешко                                                                 | Москва   | Z.A. Lemeshko                                                       | Moscow   |
| А.Ф. Логинов                                                                 | Москва   | A.F. Loginov                                                        | Moscow   |
| И.В. Маев                                                                    | Москва   | I.V. Maev                                                           | Moscow   |
| М.В. Маевская                                                                | Москва   | M.V. Mayevskaya                                                     | Moscow   |
| (зам. главного редактора)                                                    |          | (deputy editor-in-chief)                                            |          |
| А.В. Охлобыстин                                                              | Москва   | A.V. Okhlobystin                                                    | Moscow   |
| Ч.С. Павлов                                                                  | Москва   | Ch.S. Pavlov                                                        | Moscow   |
| (зам. главного редактора)                                                    |          | (deputy editor-in-chief)                                            |          |
| Е.А. Полуэктова                                                              | Москва   | E.A. Poluektova                                                     | Moscow   |
| С.И. Рапопорт                                                                |          | S.I. Rapoport                                                       | Moscow   |
| А.П. Серяков                                                                 | Москва   | A.P. Seryakov                                                       | Moscow   |
| А.С. Трухманов                                                               | Москва   | A.S. Trukhmanov                                                     | Moscow   |
| (зам. главного редактора)                                                    |          | (deputy editor-in-chief)                                            |          |
| П.В. Царьков                                                                 | Москва   | P.V. Tzar'kov                                                       | Moscow   |
| А.А. Шептулин                                                                | Москва   | A.A. Sheptulin                                                      | Moscow   |
| (зам. главного редактора)                                                    |          | (deputy editor-in-chief)                                            |          |
| О.С. Шифрин                                                                  | Москва   | O.S. Shifrin                                                        | Moscow   |

|                    |                 |                    |                  |
|--------------------|-----------------|--------------------|------------------|
| Редакционный совет |                 | Editorial council  |                  |
| С.А. Алексеенко    | Хабаровск       | S.A. Alexeyenko    | Khabarovsk       |
| О.Я. Бабак         | Харьков         | O.Ya. Babak        | Kharkov          |
| Э.И. Белобородова  | Томск           | E.I. Byeloborodova | Tomsk            |
| Э.Г. Григорян      | Ереван          | E.G. Grigoryan     | Yerevan          |
| Г.Ф. Коротько      | Краснодар       | G.F. Korot'ko      | Krasnodar        |
| С.А. Курилович     | Новосибирск     | S.A. Kurilovich    | Novosibirsk      |
| В.А. Максимов      | Москва          | V.A. Maximov       | Moscow           |
| С.Н. Маммаев       | Махачкала       | S.N. Mammayev      | Machachkala      |
| Ю.Х. Мараховский   | Минск           | Yu.Kh. Marakhovsky | Minsk            |
| Г.А. Минасян       | Ереван          | G.A. Minasyan      | Yerevan          |
| О.Н. Минушкин      | Москва          | O.N. Minushkin     | Moscow           |
| И.А. Морозов       | Москва          | I.A. Morozov       | Moscow           |
| Ю.Г. Мухина        | Москва          | Yu.G. Mukhina      | Moscow           |
| А.И. Пальцев       | Новосибирск     | A.I. Pal'tsev      | Novosibirsk      |
| В.Д. Пасечников    | Ставрополь      | V.D. Pasyechnikov  | Stavropol        |
| С.Д. Подымова      | Москва          | S.D. Podymova      | Moscow           |
| В.И. Симоненков    | Санкт-Петербург | V.I. Simonenkov    | Saint-Petersburg |
| А.С. Тertychnый    | Москва          | A.S. Tertychny     | Moscow           |
| А.В. Ткачев        | Ростов-на-Дону  | A.V. Tkachev       | Rostov-on-Don    |
| Е.Д. Федоров       | Москва          | Ye.D. Fedorov      | Moscow           |
| И.Л. Халиф         | Москва          | I.L. Khalif        | Moscow           |
| А.В. Шапошников    | Ростов-на-Дону  | A.V. Shaposhnikov  | Rostov-on-Don    |

# Выдающийся русский физиолог академик Александр Михайлович Уголев

(К 90-летию со дня рождения)

**Outstanding Russian physiologist Alexander M Ugolev**  
(to the 90<sup>th</sup> birthday anniversary)



В этом году исполняется 90 лет со дня рождения выдающегося русского физиолога академика Александра Михайловича Уголева. Его научное наследие огромно. Он открыл мембранное (пристеночное) пищеварение в тонкой кишке, обосновал роль энтеринной (кишечной гормональной) системы в организме, а также

развил идею необходимости дальнейшего развития физиологии на платформе «технологий живых систем и жизни в целом». («Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций». Л., Наука. 1985, 544 с.). На мой взгляд, указанная книга не была достаточно оценена ни физиологами, ни клиницистами того периода, хотя представленные в ней фактология и концептуальность создали мощный фундамент для трансляции успехов, достигнутых в экспериментально-теоретической биологии и практической медицине. Я остановлюсь в форме краткой рецензии на основных положениях этой выдающейся работы.

К середине XX века «физиология перестала служить главной опорой научной медицины» и «уступила свое почетное место новым молодым и рожденным в ее недрах наукам — биологической физике, биологической химии, биологической математике и другим». Современный этап рассматривается автором как этап возрождения роли физиологии в медицинской науке и это возрождение определяется, *во-первых*, «более глубоким пониманием принципов организации функций», пониманием того, что функции организмов низуляются в первую очередь элементарными структурно-функциональными блоками (эргмами);

*во-вторых*, все большим накоплением фактов, свидетельствующих о том, что жизнь не может быть понята без рассмотрения в качестве одного из ее атрибутов эволюции, причем эволюции в значительной степени физиологической; *в-третьих*, возможностью в настоящее время «интерпретировать физиологические процессы и даже саму жизнь как естественные технологические процессы».

Во введении (1-я глава) обосновывается сущность технологической физиологии и физиологической эволюции. Выделено несколько видов технологий: 1) производственные, служащие закономерностям процессов товарного производства; 2) биотехнологии, в которых биологические системы используют в качестве звеньев производственных процессов; 3) естественные — продукты эволюции живых систем, обеспечивающие существование этих систем (пищеварение, кровообращение, дыхание и пр.); 4) синтетические, сочетающие в себе производственные и естественные технологии. В рамках всего комплекса технологических наук современная физиология должна изучать и уже изучает естественные технологии живых систем.

Обосновывается необходимость освоения проблем общей физиологии сквозь призму эволюционной физиологии, поскольку в конечном счете физиологические процессы (технологии) и выполняющие их устройства являются продуктом эволюции. При этом подчеркивается и сопряженная закономерность: общефизиологические системы (компоненты естественных технологий) составляют фундамент эволюционного процесса. С этим связано понимание физиологической эволюции как науки, для которой предметом изучения служит эволюция не только функций (кровотворной, экскреторной и др.), но и механизмов, которые эти функции осуществляют (соответственно эволюция клеточного деления и сигналов, им управляющих; эволюция устройств для концентрации и разведения первичной мочи и др.). Поэтому инструментом

физиологической эволюции как науки могут служить методы других наук — биохимии, биофизики, математики и т. д., но основным направлением исследований должно быть технологическое.

Автор обосновывает исходное положение, в соответствии с которым алиментарная система в наибольшей степени подходит как модель для анализа технологических аспектов физиологии и изучения закономерностей физиологической эволюции, поскольку эта система, *во-первых*, обладает большим физиологическим возрастом, *во-вторых*, присуща всем ныне существующим биологическим системам, *в-третьих*, служит фундаментальной основой трофики как планетарного атрибута жизни, *в-четвертых*, характеризуется выраженной технологичностью и удивительным сходством с производственными технологиями, *в-пятых*, отражает достаточно обширный круг явлений, характеризующихся посредством категории не только единичного и особенного, но и всеобщего.

Во 2-й главе («Экзотрофия. Новая парадигма») рассматриваются три исторически сменявшие друг друга концепции питания: концепция Аристотеля — Галена, классическая концепция, сформировавшаяся в XVIII—XIX веках на основе работ Л. Спалланцани, Р. Реомюра, Л. Лавуазье, Г. Гельмгольца, и современная концепция, которая базируется на открытии мембранного и лизосомального пищеварения, обнаружении новых механизмов транспорта, результатах сопоставления «безмикробных» животных и животных, в организм которых вводили контролируемые бактериальные культуры, данных прямых исследований влияния мономерных диет на организм и др. В отличие от классической концепции, которая учитывает лишь двухэтапную технологию усвоения пищи (полостное пищеварение — всасывание), новая парадигма, базируется на трех этапах: полостное пищеварение — мембранное пищеварение — всасывание с компонентом внутриклеточного пищеварения.

В этой главе освещены теоретическое и практическое значение новой парадигмы питания (поток нутриентов, балластные вещества, возможность построения элементарных диет, поток гормонов и других физиологически активных веществ, потоки бактериальных метаболитов, защитные системы желудочно-кишечного тракта), необходимость ее учета при трактовке пищевых интолерантностей; обоснована правомерность рассмотрения экзотрофии в рамках новой науки — трофологии, которая объединяет все области знаний о единой ассимиляторной цепи (трофические взаимодействия, трофика клеток и тканей, гастроэнтерология, наука о питании, иммунология, микробиология, экология и др.).

В 3-й главе («Основные типы пищеварения») детально рассматриваются внеклеточное дистант-

ное, внутриклеточное и мембранное пищеварение, а также взаимоотношения различных типов пищеварения при экзотрофии. Приведены конкретные сведения о механизме гидролиза белков, углеводов, жиров, о молекулярной структуре кишечных мембранных ферментов. Наряду с этими подробно освещавшимися ранее материалами автором представлены мало известные широкому кругу врачей типы пищеварения — симбионтный и аутолитический.

Глава 4-я («Эволюция основных типов пищеварения») содержит обширную информацию, посвященную деятельности пищеварительной системы у животных на разных уровнях эволюции, распространению основных типов пищеварения (внутриклеточное, внеклеточное, мембранное, симбионтное, индуцированный аутолиз) в животном мире, а также критике концепций, базирующихся на представлениях о наличии лишь двух типов пищеварения — внеклеточного секреторного и внутриклеточного фагоцитозного. Представлено много доказательств того, что все три основных типа пищеварения — полостное (внеклеточное), внутриклеточное и мембранное — возникли одновременно и «каждый из этих механизмов гидролиза пищевых веществ встречается на всех уровнях эволюционной лестницы».

Опираясь на новейшие экспериментальные данные и их глубокий анализ, автор обосновывает оригинальную экскреторную теорию происхождения внешней и внутренней секреции: в основе различных форм секреции лежит механизм неспецифической экскреции, который как элемент обмена между вне- и внутриклеточной средой существует уже на самых ранних стадиях эволюции животного. На базе такого неспецифического механизма происходит специализация определенных типов клеток, которые приобретают способность синтезировать и выделять во внешнюю или внутреннюю среду организма молекулы определенного вида (ферменты, гормоны, нейротрансмиттеры). Эта концепция имеет, на наш взгляд, далеко идущие последствия для теории и практики медицины, поскольку позволяет значительно глубже оценить как роль ферментных систем крови (и других биологических жидкостей), так и экзосекрецию гормонально-активных веществ в норме и при различных формах патологии.

Глава 5-я («Общие принципы эволюции функций») посвящена обоснованию целесообразности и неизбежности сопряжения эволюционных и физиологических подходов для понимания эволюции функций. Такая возможность создается при переносе интересов физиологии на надорганизменные уровни биологической иерархии, т. е. на популяцию, экосистему и биосферу. В качестве примеров указанного подхода разбираются физиологические признаки, варьирование которых становится наиболее понятным при их анализе на популяционном уровне (гликемическая кривая после нагрузки глю-

козой; вариации жажды, водного и солевого диуреза; вариации характеристик желудочно-кишечного тракта; недостаточность лактозы и др.).

Существенным в концепции физиологической эволюции, развиваемой автором, является положение о необходимости выделить триаду — «структуру, функцию и вызываемый данной функцией эффект, который и является непосредственным объектом естественного отбора». При этом следует учитывать, что любая функция сопровождается развитием большого числа эффектов, из которых полезным может быть преимущественно один, а другие являются побочными. Однако в определенных условиях существования организма побочные эффекты могут оказаться полезным признаком и трансформироваться в главный функциональный эффект соответствующего органа или клетки. Например, такой первично побочный эффект работы Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-насоса, как трансмембранный электрический потенциал, превратился в полезный эффект универсального значения. Однако эволюция функций определяется не просто принципом эффекта, но и принципом эффективности, т. е. совершенствованием функций без возрастания их биологической стоимости (без роста энергопотребления, без увеличения функционирующей массы и т. п.).

В 6-й главе («Основные принципы построения сложных специализированных систем путем рекомбинации элементарных функций и функциональных блоков») развивается чрезвычайно важная для медицины концепция функциональных блоков. Суть ее сводится к тому, что, *во-первых*, в клетках различных типов существует большой, но конечный набор молекулярных автоматов, так называемых «элементарных функциональных блоков» (эргомов). В качестве примеров в книге подробно анализируются функциональные блоки плазматической мембраны клеток (щеточная кайма, гликокаликс, мембранные ферменты, транспортные системы и насосы), сократительные структуры клеток (актин, миозин, компоненты микрофиламентов), межклеточные соединения, регуляторные блоки (гормоны, циклические нуклеотиды, система кальций — кальмодулин), экзо- и эндоцитоз, экскреторно-реабсорбционные циклы. *Во-вторых*, уникальные сочетания однотипных функциональных блоков в разных популяциях клеток лежат в основе функциональной специализации этих клеток. Иными словами, однажды изобретенный природой механизм далее используется ею на всех последующих ступенях эволюции у разных представителей живого и в самых различных клеточных типах. Определенная функциональная специализация клеток осуществляется в результате эффективной комбинации нескольких таких неспецифических элементарных механизмов, создающих функциональную клеточную систему.

В 7-й главе («Сравнительная физиология функциональных блоков») проводится дальнейшее обоснование концепции функциональных блоков. На большом материале убедительно показано, что как у самых примитивных, так и у самых совершенных групп организмов формирование разных функциональных клеточных комплексов осуществляется блоками, близкими по своей молекулярной структуре и функции. Читатель убеждается в том, что «комбинаторика — это главный путь физиологической эволюции, ... это способ эволюции на базе некоторых общих для всего живого элементарных структур».

В 8-й главе («Гипотетические следствия концепции функциональных блоков») большое внимание уделено значению концепции функциональных блоков. Необходимо отметить, что эта концепция становится одним из фундаментальных положений теории медицины, поскольку обладает способностью объяснить и сгруппировать значительную часть клинической и клинко-фармакологической феноменологии (например, первичные и приобретенные «синдромы общих блоков», побочные действия лекарственных препаратов), а также отличается большой предсказательностью. В частности, эта концепция убедительно объясняет причину многочисленных побочных эффектов, наблюдаемых при длительном и достаточно массивном применении селективных блокатором гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов при лечении язвенной болезни, широком представительстве этих рецепторов практически во всех органах и тканях и их универсальной сопряженности с аденилатциклазой. На основе этой концепции становится ясным, что даже создание «суперселективных» блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов не только не освобождает больного при определенных ситуациях от побочных проявлений лекарственного действия (в силу упомянутых обстоятельств), но и накладывает на врача обязательство быть хорошо знакомым с их распределением в тканях и органах, физиологическим значением системы H<sub>2</sub>-рецептор — аденилатциклаза и применять соответствующий препарат сугубо индивидуально. Концепция функциональных блоков повышает научный потенциал практической медицины и вместе с тем становится дополнительным обоснованием врачебного искусства как вечного атрибута медицины научной.

Глава 9-я («Происхождение жизни и ее различных проявлений как физиологическая проблема») посвящена анализу принятых современных концепций жизни, а также физиологическим аспектам возникновения жизни (гипотеза о теротрофном происхождении аутотрофии; происхождение и закрепление оптической активности аминокислот; значение отсутствия иммунитета на ранних стадиях филогенеза) и проблеме происхождения функций (на примере легочного дыхания). Последовательно проводится и обосновывается мысль о том, что

понимание эволюции, явлений жизни трудно или даже невозможно без насыщения, «пропитывания» этих явлений физиологическим, процессологическим, технологическим содержанием.

В заключительной, 10-й, главе автор как бы с высоты построенного им здания современного функционализма, т. е. функционализма технологического, призывает читателя задуматься и обсудить, *во-первых*, «неожиданную ... формулировку жизни: жизнь есть естественная технология, обеспечивающая воспроизведение себе подобных процессов и структур за счет использования внешнего источника энергии», *во-вторых*, «возникновение жизни ... как возникновение определенных естественных технологий».

Форма и стиль книги возвращают нас к слогу великих биологов прошлого — И.И. Мечникова, И.М. Сеченова, И.П. Павлова, В.И. Вернадского. Страницы книги вновь и вновь восстанавлива-

ют в нашей памяти имена нескольких поколений отечественных ученых, обогативших мировую науку достижениями непреходящего значения.

Наиболее трудные главы книги, посвященные главным образом обобщающим эволюционным и методологическим проблемам, чередуются с главами, наполненными конкретным физиологическим материалом и представляющими большой самостоятельный интерес для врачей многих специальностей (главы 2, 3, 6, 7, 8-я).

Книга А.М. Уголева — это не только исчерпывающая сводка фактов и размышлений над ними, но и история возникновения плодотворной разносторонней научной теории, которая рождалась и утверждалась на глазах современников в процессе неустанныго добывания экспериментальных данных в лаборатории автора, в многочисленных публикациях и дискуссиях.

Главный редактор «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» академик РАН **В.Т. Ивашкин**

# Пробиотики, метаболизм и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы\*

Е.А. Кашух, В.Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

## Probiotics, metabolism and the functional condition of cardio-vascular system

Ye.A. Kashukh, V.T. Ivashkin

Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Цель обзора.** Описание предполагаемой связи между микробиомом и структурно-функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы.

**Основные положения.** Кроме традиционных представлений о факторах риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний необходимо учитывать сведения о новых механизмах формирования данных патологий. Исследования продемонстрировали участие микробиома желудочно-кишечного тракта человека в повышении сердечно-сосудистого риска вследствие выделения микроорганизмами определенных провоспалительных белков и молекул, способствующих как развитию атеросклероза, так и непосредственному поражению сердца и сосудов.

Пробиотики, назначаемые в основном при гастроэнтерологической патологии, также могут быть применены для коррекции факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные данные демонстрируют успехи в терапии атеросклероза, артериальной гипертензии, метаболического синдрома, сердечной недостаточности при приеме определенных пробиотических штаммов.

**Заключение.** Микрофлора может выступать как участник в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза вследствие метаболического симбиоза с макроорганизмом. Пробиотики могут

**The aim of review.** To characterize possible relation between microbiome and cardio-vascular system structural and functional state.

**Key points.** Along with traditional concepts on the risk factors of atherosclerosis and cardio-vascular diseases development one should take into account data on the new pathogenic mechanisms for these diseases. According to recent studies human gastrointestinal microbiome may increase cardiovascular risk due to bacterial production of proinflammatory proteins that both promote development of atherosclerosis and directly affect the heart and vessels.

Probiotics, that are mainly prescribed at gastroenterological diseases, may be applied for correction of cardio-vascular risk factors as well. Obtained data demonstrate that intake of certain probiotic strains may be applied as a successful treatment of atherosclerosis, systemic hypertension, metabolic syndrome and heart failure.

**Conclusion.** Microbiome may be involved in development of cardio-vascular diseases and atherosclerosis due to metabolic symbiosis with the host. Probiotics may be applied as preventive medication for correction of metabolic disorders that result in development of cardio-vascular diseases and atherosclerosis.

**Key words:** atherosclerosis, cardio-vascular diseases, microbiome, dyslipidemia, probiotics, systemic hypertension, chronic heart failure, L-carnitine, obesity.

Кашух Екатерина Андреевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: katin1.10@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1  
Kashukh Yekaterina A. — post-graduate student of the Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: katin1.10@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

\* Статья подготовлена Рабочей группой по изучению микробиома Российской гастроэнтерологической ассоциации.

оказаться профилактическим средством в устранении метаболических нарушений, приводящих к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза.

**Ключевые слова:** атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, микробиом, дислипидемия, пробиотики, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, L-карнитин, ожирение.

## Микробиом как предполагаемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) лидируют среди причин смерти по всему миру [1]. Борьба с их возникновением и прогрессированием тесно связана с профилактикой и лечением атеросклеротического поражения сосудов. В первую очередь, это относится к нормализации липидного профиля, содержания глюкозы в крови и уровня артериального давления, а также к отказу от курения и злоупотребления алкоголем [2]. Однако недавние исследования позволили выявить новые факторы риска развития атеросклероза и ССЗ.

В частности, обнаружены проатерогенные молекулы, продуцируемые микрофлорой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека. При этом уже микробы, населяющие ротовую полость, такие как *Streptococcus pyogenes*, *Porphiromonas gingivalis*, способны увеличивать «сердечно-сосудистый риск». Происходит это опосредованно через изменение иммунной реактивности организма, при выработке определенных бактериальных антител, образовании сердечных белков шока

некоторыми бактериями, а также посредством воздействия микроорганизмов на сосудистую стенку и атеросклеротическую бляшку [3, 4]. Также существуют предположения относительно вовлечения в процесс эндотелиальных клеток путем повышения экспрессии Toll-like рецепторов и металлопротеиназ [5]. Еще одним потенциальным механизмом, позволяющим объяснить влияние микрофлоры ротовой полости на развитие ССЗ, является способность некоторых микробов превращать получаемые из пищи неорганические нитраты (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) в нитриты (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>), которые затем могут превращаться в оксид азота (NO).

Не менее существенное влияние на возникновение ССЗ оказывает и микрофлора кишечника. Составляющие ее бактерии продуцируют множество молекул, участвуют в важнейших метаболических процессах человеческого организма [2]. Недавно было показано, что характер питания человека может способствовать развитию атеросклероза не только из-за употребления чрезмерного количества жиров, но и вследствие изменения состава и метаболической активности кишечной микрофлоры. Так, при употреблении красно-

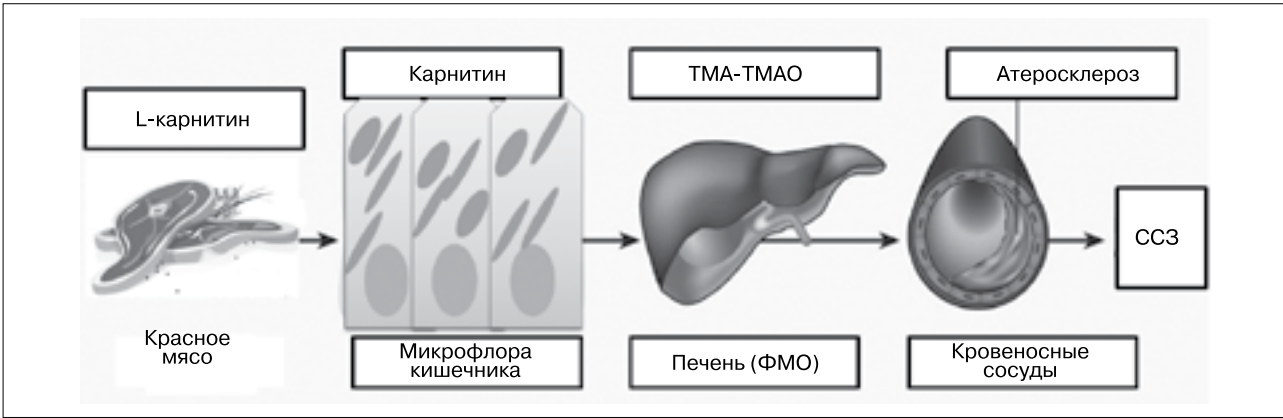


Рис. 1. Схема механизма возникновения атеросклероза при употреблении красного мяса (L-карнитина). По Koeth R.A., Wang Z. с изменениями При поступлении в организм продуктов, содержащих карнитин, под воздействием кишечной микрофлоры происходит метаболическое превращение «L-карнитин — ТМА — ТМАО» в печени с участием ферментов из группы ФМО. ТМАО способствует нарушению равновесия прямого и обратного транспорта холестерина на множестве уровней: изменяет активность рецепторов в энтероцитах, гепатоцитах, макрофагах, воздействует на продукцию желчных кислот. В результате таких изменений происходит ускоренное отложение холестерина в стенках артерий, что ведет к развитию атеросклероза и ССЗ. ТМА — триметиламин, ТМАО — триметиламин-N-оксид, ФМО — флавиномоноксидазы, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

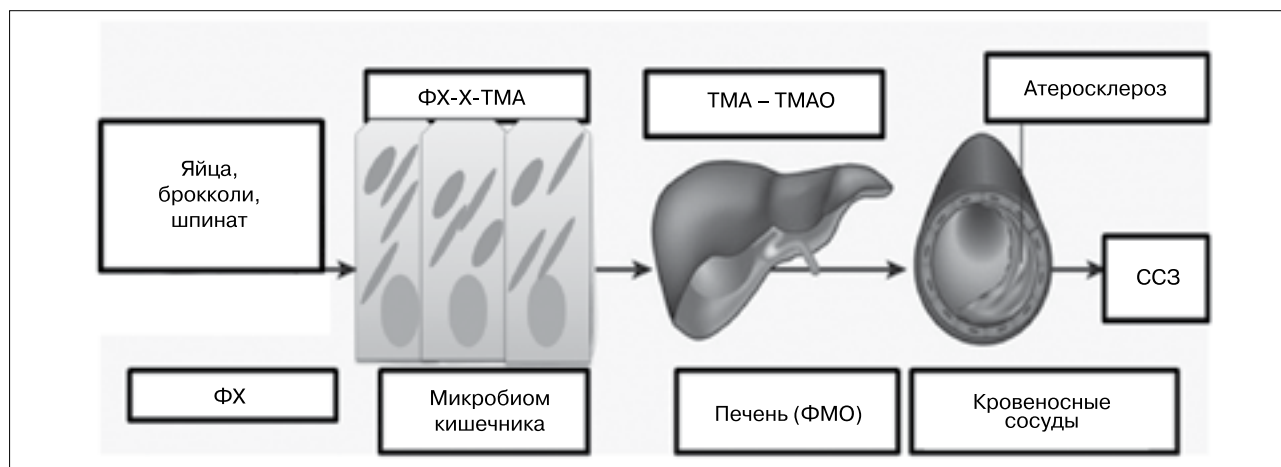


Рис. 2. Схема механизма возникновения атеросклероза при употреблении продуктов, содержащих фосфатидилхолин. По Koeth R.A., Wang Z. с изменениями

При поступлении в организм продуктов, содержащих фосфатидилхолин, под воздействием кишечной микрофлоры происходит метаболическое превращение «фосфатидилхолин — холин — ТМА» в просвете кишки и «ТМА — ТМАО» в печени с участием ферментов из группы ФМО. ТМАО способствует нарушению равновесия прямого и обратного транспорта холестерина на множестве уровней: изменяя активность рецепторов в энтероцитах, гепатоцитах, макрофагах, воздействуя на продукцию желчных кислот. В результате таких изменений происходит ускоренное отложение холестерина в стенках артерий, что ведет к развитию атеросклероза и ССЗ.

ФХ — фосфатидилхолин, Х — холин, ТМА — триметиламин, ТМАО — триметиламин-N-оксид, ФМО — флавинмонооксидазы, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

го мяса (говядина, свинина, утка) микрофлора кишечника превращает содержащийся в нем в избытке L-карнитин в *триметиламин* (ТМА), а затем, под воздействием ферментов из группы *флавинмонооксидаз* (ФМО), в *триметиламин-N-оксид* (ТМАО) — рис. 1 [6]. Исследования с участием животных и людей продемонстрировали проатерогенный потенциал ТМАО.

По другим данным, употребление пищи, содержащей в избытке фосфатидилхолин (яйца, морепродукты, брокколи, бобовые, шпинат), в результате метаболических превращений с участием кишечного микробиома также приводит к увеличению концентрации ТМАО в крови (рис. 2) [7]. Этот метаболит способен влиять на обмен холестерина и желчных кислот посредством ингибирования обратного захвата холестерина из макрофагов и ускоренного его отложения в периферических тканях [8]. Еще одно производное L-карнитина, гамма-бутиробетаин, был открыт недавно как возможный проатерогенный агент, однако его действие пока мало изучено [9].

Таким образом, риск развития атеросклероза и ССЗ по последним представлениям определяется не только традиционными и хорошо известными факторами риска, но и качественным и количественным составом микробиома человека ввиду его тесного симбиоза с макроорганизмом.

#### Внешнее влияние на микробиом человека

По мере того как менялись наши понятия об этой симбиотической связи, изменялось и понимание последствий внешних воздействий на

микробиом. Первичным модулятором послужили антибиотики. Применение антибиотиков ограничено в известной мере их побочными эффектами, например нарушением нормального состава микрофлоры кишечника.

Существуют и другие терапевтические средства для изменения состава микробиома, в частности пробиотики, т. е. живые микроорганизмы [10]. На сегодня имеется убедительная доказательная база в пользу применения пробиотиков при бактериальном вагинозе [11], диарее [12], в том числе обусловленной *Cl. difficile* [13], синдроме раздраженной кишки [14]. Однако в большинстве случаев эффект определяется штаммом бактерий, а точный механизм влияния пробиотиков на то или иное заболевание до сих пор неизвестен.

Разнообразные гипотезы представлены относительно механизмов действия пробиотиков. Одно из предположений — находящиеся в них микроорганизмы конкурируют с патогенными бактериями за возможность заселения кишечника. Они предположительно продуцируют биосурфактанты для защиты слизистой, участвуют в нормализации проницаемости эпителиального слоя, воздействуют на местную иммунную систему и участвуют в регуляции воспалительного ответа (рис. 3) [2]. Пробиотические штаммы также продуцируют множество ферментов, кофакторов и витаминов, таким образом изменяя метаболизм организма-хозяина. К примеру, ферментация углеводов в кишечнике в присутствии определенных пробиотиков приводит к увеличению продукции короткоцепочечных жирных

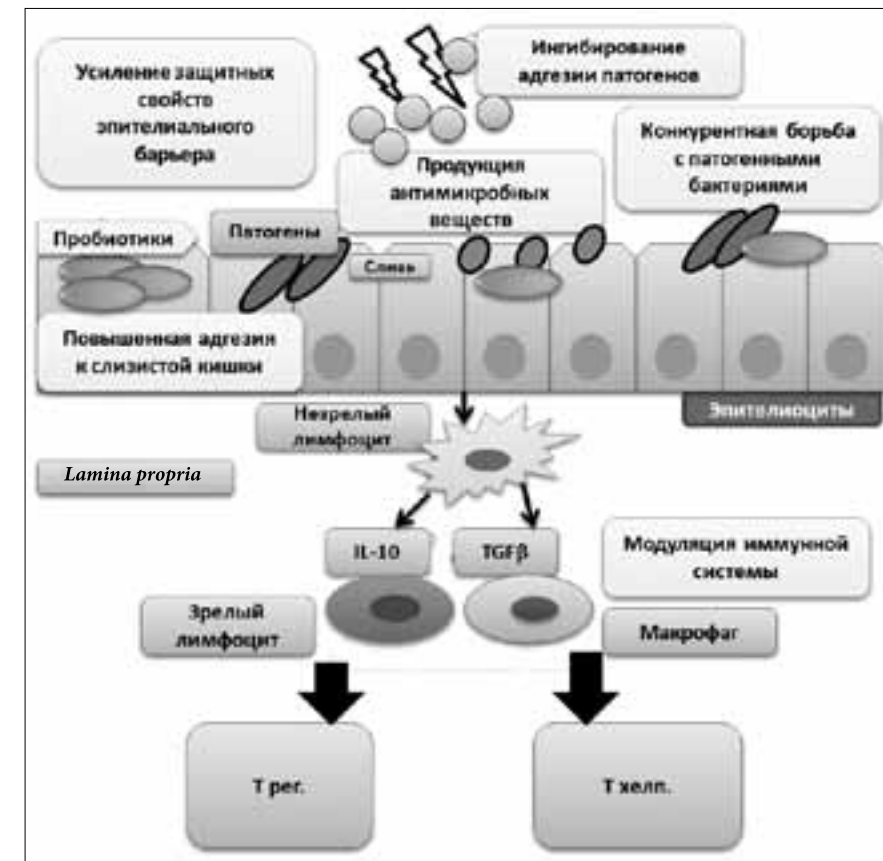


Рис. 3. Схема основных механизмов действия пробиотиков в кишечнике. Пробиотические штаммы бактерий способны оказывать воздействие на процессы, происходящие как в просвете кишечника, так и непосредственно на эпителиоциты и *lamina propria*. Основные механизмы их действия связаны с усилением защитных свойств слизистой, предотвращением колонизации болезнетворных микробов и активацией местного иммунитета.

T рег. — регуляторные T-лимфоциты, T хелп. — T-хелперы, TGFβ — трансформирующий фактор роста β, IL-10 — интерлейкин-10

кислот, таких как ацетат и пропионат, используемых в качестве энергетического ресурса колонизации макроорганизма [15].

#### Влияние пробиотиков на микробиом полости рта

Многие исследования продемонстрировали положительный вклад пробиотиков в предотвращение кариеса и снижение частоты стрептококковых инфекций глотки [16]. Установлено, что штаммы *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus salivarius* оказывают подавляющее действие на *P. gingivalis* — основной этиологический фактор заболеваний пародонта. Также ведутся исследования по поиску штаммов, способствующих оптимизации процессов метаболизма нитратов с последующим превращением их в кардиопротективный нитрит азота [17]. Такие бактерии, среди которых уже удалось выделить *Actinomyces odontolyticus*, могут максимально увеличить утилизацию азотистых производных из пищи и тем самым снизить сердечно-сосудистый риск.

#### Пробиотики и ожирение

Ожирение является одним из факторов риска развития ССЗ. Избыточное поглощение калорий и накопление жира приводит к инсулинорезистентности, развитию сахарного диабета II типа, хронического воспаления, гиперлипидемии, что, в свою очередь, делает человека предрасположенным к ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда, сердечной недостаточности [18].

Одним из методов лечения больных, страдающих ожирением, является коррекция кишечного микробиома с помощью пробиотиков [2]. Доказано, что такие пациенты обладают особым микробным профилем, способствующим поддержанию патологических путей метаболизма. Изменение состава микробиома способно разорвать порочный метаболический круг. Обещающие результаты в настоящий момент получены в отношении штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Lactobacillus sakei* NR28 при пероральном приеме в течение 3 недель, а также при употреблении пробиотика с множеством бак-

терий (*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*) в течение 8 недель [19]. Как обнаружено в экспериментах, конъюгированная линолевая кислота, продуцируемая некоторыми видами лактобацилл, способствует нормализации липидного профиля, метаболизма инсулина и глюкозы, уменьшению ожирения и замедлению атеросклероза у мышей [20]. Некоторые пробиотические штаммы оказывают также прямое воздействие на уменьшение размеров адипоцитов, что снижает уровень оксидативного стресса и воспаления [21].

#### Роль пробиотиков в снижении уровня холестерина и артериального давления

Применение пробиотиков для коррекции уровня липидов крови в настоящее время является одним из наиболее популярных терапевтических направлений. *Липопротеиды низкой плотности*

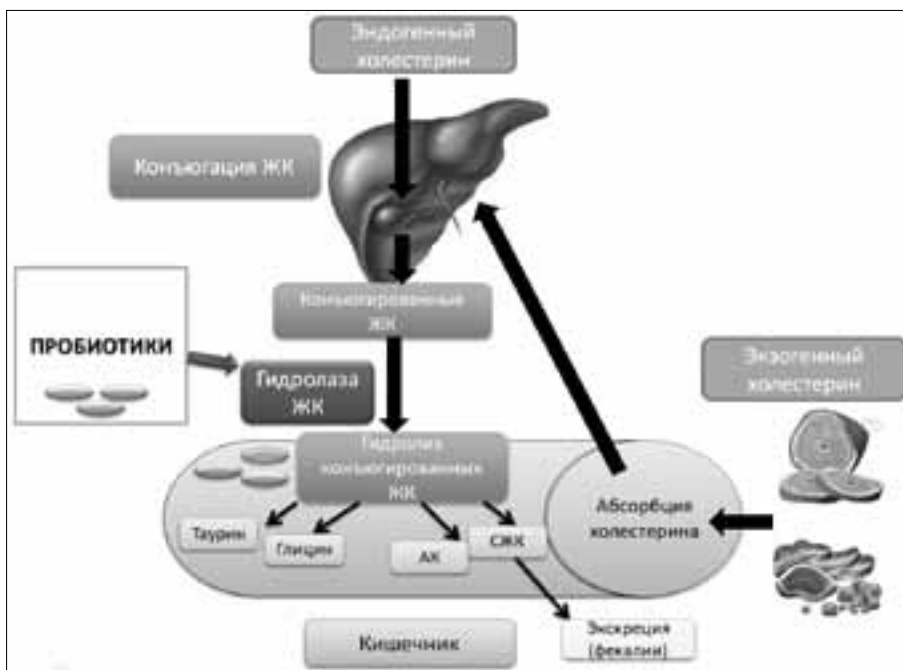


Рис. 4. Схема механизма гипохолестеринемического воздействия пробиотиков

В результате конъюгации в печени из холестерина образуются первичные желчные кислоты, которые затем экскретируются в желчный пузырь и поступают в кишечник. Здесь под действием фермента гидролазы происходит гидролиз желчных кислот (образование вторичных желчных кислот). Часть их возвращается в печень через воротную вену, остальные выделяются с фекалиями. Пробиотические штаммы способны регулировать активность гидролазы желчных кислот, тем самым влияя на обмен холестерина в организме.

ЖК — желчные кислоты, АК — аминокислоты, СЖК — свободные жирные кислоты

(ЛПНП) при их высокой концентрации в крови могут существенно увеличивать риск развития ССЗ. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований по оценке влияния пробиотиков на уровни ЛПНП и общего холестерина продемонстрировал, что указанные препараты способны значительно снизить оба этих показателя. В целом установлена эффективность многих штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [2]. Пробиотики обладают свойством влиять на обмен холестерина на различных уровнях — в печени, в кишечнике. Отмечено их участие в регуляции обмена желчных кислот, в частности регуляции активности важного фермента — гидролазы, с помощью конъюгации превращающей первичные желчные кислоты во вторичные (рис. 4) [22].

Получены также обнадеживающие данные в случае применения пробиотиков при артериальной гипертензии. Мета-анализ 14 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с 702 участниками продемонстрировал, что многие из штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* при добавлении к стандартной терапии значительно потенцируют влияние гипотензивных средств на снижение систолического и диастолическо-

го артериального давления [23]. В другом исследовании было обнаружено, что сочетание пробиотиков и пребиотиков (инулин, пектин, маннитол) увеличивает протеолитическую активность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента пропорционально получаемой дозировке [24]. При снижении уровня холестерина и уменьшении цифр артериального давления риск развития ишемии миокарда, атеросклероза снижается более чем в 2 раза, что позволило авторам причислить пробиотики к необходимым лекарственным средствам для предотвращения ССЗ.

#### Эффект пробиотиков в отношении сердечной недостаточности

*Хроническая сердечная недостаточность* (ХСН) — заболевание, прогрессирование которого замедлить достаточно не просто. В результате до 50% пациентов умирают в течение первых 5 лет от момента

установления диагноза, поэтому научные сообщества регулярно пересматривают рекомендации по лечению ХСН, пытаются оптимизировать терапевтические методы. Недавно в качестве такой терапии, пока лишь на модели животных, были испытаны и пробиотики. После 6 недель приема пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 у крыс с индуцированной ХСН наблюдалось улучшение функции выброса, уменьшение признаков ремоделирования миокарда [25].

Для полной оценки влияния пробиотиков на течение ХСН, разумеется, необходимо больше информации; исследования по этой проблеме продолжаются. Ученые не исключают, что в будущем пробиотики появятся в рекомендациях среди лекарственных препаратов для предотвращения и терапии ХСН.

#### Возможность применения пробиотиков для снижения уровня ТМАО

Применение пробиотиков для нормализации уровней проатерогенных метаболитов фосфатидилхолина и L-карнитина предложено еще в первых экспериментах по выявлению ассоциации указанных веществ и ССЗ [8]. Несмотря на это

убедительной доказательной базы относительно возможности практического применения каких-либо пробиотических штаммов в настоящее время не существует.

При детализации состава кишечной микрофлоры микроорганизмам *Archaea* традиционно не уделялось достаточно внимания, но на данный момент исследователи приступили к их более детальному изучению в связи с участием указанных организмов в формировании ди- и триметиламинов. Археи не являются бактериями, представляя собой особые одноклеточные микроорганизмы, не имеющие ни ядра, ни каких-либо мембранных органелл. В ЖКТ человека они, тем не менее, тесно взаимодействуют с бактериями и способствуют формированию метана, т. е. представляют собой метаногены.

Образование метана выступает одним из метаболических путей превращения ТМА, поэтому выдвинуты гипотезы, соответственно которым наличие достаточного количества *Archaea* в кишечнике человека способно изменить направление метаболизма ТМА, не позволяя ему трансформироваться в проатерогенный ТМАО [26]. В данном направлении проведены единичные исследования с применением определенных *Archaea*, демонстрирующие обнадеживающие результаты. Вместе с тем до сих пор мало известно как о самих

*Archaea*, так и о их взаимодействии с остальным микробиомом [27].

Таким образом, использование пробиотиков для нормализации уровней ТМАО остается малоизученной проблемой.

#### Заключение

Микробиом находится в тесной метаболической связи с организмом человека и способен оказывать влияние на функции органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой системы. Точные механизмы этого взаимодействия еще предстоит выяснить, однако уже сегодня становится понятно, что регулирование качественного и количественного состава микрофлоры ЖКТ с помощью пробиотиков может стать одним из направлений в предотвращении и лечении ССЗ, а также заболеваний, ассоциированных с возрастанием сердечно-сосудистого риска. Более того, измерение уровней метаболитов кишечного микробиома, таких как ТМА и ТМАО, дает возможность оценить указанный риск на ранних стадиях развития атеросклероза вне зависимости от остальных факторов риска ССЗ. Такой метод, вероятно, позволит уменьшить смертность от ССЗ в будущем, а также снизить количество госпитализаций и стоимость терапии.

#### Список литературы

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. 2014; 9-23.
2. Ettinger G., MacDonald K., Reid G., Burton J.P. The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health. Gut Microbes 2014; 5(6):719-28.
3. Marijon E., Mirabel M., Celermajer D.S., Jouven X. Rheumatic heart disease. Lancet heart 2012; 379:953-64.
4. Ford P.J., Gemmell E., Hamlet S.M., Hasan A., Waler P.J., West M.J., Cullinan M.P., Seymour G.J. Cross-reactivity of GroEL antibodies with human heat shock protein 60 and quantification of pathogens in atherosclerosis. Oral Microbiol Immunol 2005; 20:296-302.
5. Haraszthy V.I., Zambon J.J., Trevisan M., Zeid M., Genco R.J. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. J Periodontol 2000; 71:1554-60.
6. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med 2013; 19:576-85.
7. Tang W.H., Wang Z., Wu Yu., Fan Y., Koeth R.A., Hazen S.L. Gut flora metabolite trimethylamine N-oxide predicts incident cardiovascular risks in both stable non-diabetics and diabetic subjects. JACC 2013; 61(10).
8. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S., et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature 2011; 472:57-63.
9. Koeth R.A., Levison B.S., Culley M.K., Wang Z., Buffa A.  $\gamma$ -Butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO. MK Cell Metab 2014; 20(5):799-812.
10. Food and Agriculture Association on the United Nations, World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk

- with live lactic acid bacteria 2001. FAO FeoD and Nutrition paper N 85. P. 15-7.
11. Reid G., Beuerman D., Heinemann C., Bruce A.W. Probiotic *Lactobacillus* dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. FEMS Immunol Med Microbiol 2001; 32:37-41.
12. Ruzsaczynski M., Radzikowski A., Szajewska H. Clinical trial: Effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28:154-61.
13. McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N., Fekety R., Elmer G.W., Moyer K.A., Melcher S.A., Bowen K.E., Cox J.L., Noorani Z., et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. JAMA 1994; 271:1913-8.
14. Ducrotte P., Sawant P., Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol 2012; 18:4012-8.
15. Walker W.A. Mechanisms of action of probiotics. Clin Infect Dis 2008; 46:87-91.
16. Teughels W., Durukan A., Ozcelik O., Pauwels M., Quirynen M., Haytac M.C. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: A randomized placebo-controlled study. J Clin Periodontol 2013; 40:1025-35.
17. Hyde E.R., Andrade F., Vaksman Z., Parthasarathy K., Jiang H., Parthasarathy D.K., Torregrossa A.C., Tribble G., Kaplan H.B., Petrosino J.F., et al. Metagenomic analysis of nitrate-reducing bacteria in the oral cavity: Implications for nitric oxide homeostasis. PLoS One 2014; 9(3):e88645.
18. Drapkina O.M., Korneeva O.N., Ivashkin V.T. Dietary intervention in patients with metabolic syndrome: short-

and long-term effects on abdominal obesity. Arterial Hypertension 2009; 15(3):275-9.

19. Lee S.J., Bose S., Seo J.G., Chung W.S., Lim C.Y., Kim H. The effects of co-administration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: A randomized double-blind controlled clinical trial. Clin Nutr 2014 Dec; 33(6):973-81.

20. Silveira M.B., Carraro R., Monereo S., Tebar J. Conjugated linoleic acid (CLA) and obesity. Public Health Nutr 2007; 10(10A):1181-6.

21. Hamad E.M., Sato M., Uzu K., Yoshida T., Higashi S., Kawakami H., Kadooka Y., Matsuyama H., Abd El-Gawad I.A., Imaizumi K. Milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 influences adipocyte size via inhibition of dietary fat absorption in Zucker rats. Br J Nutr 2009; 101:716-24.

22. Kumar M., Nagpal R., Kumar R., Hemalatha R., Verma V., Kumar A., Chakraborty C., Singh B., Marotta F., Jain S., et al. Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. Exp Diabetes Res 2012; 2012:902-17.

23. Dong J.Y., Szeto I.M., Makinen K., Gao Q., Wang J., Qin L.Q., Zhao Y. Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: A meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Nutr 2013; 110:1188-94.

24. Yeo S.K., Liong M.T. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity and bioconversion of isoflavones by probiotics in soymilk supplemented with prebiotics. Int J Food Sci Nutr 2010; 61:161-81.

25. Gan X.T., Ettinger G., Huang C.X., Burton J.P., Haist J.V., Rajapurohitam V., Sidaway J.E., Martin G., Gloor G.B., Swann J.R., et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure following myocardial infarction in the rat. Circ Heart Fail 2014; 7:491-9.

26. Gaci N., Borrel G., Tottey W., O'Toole P.W., Brugère J. Archaea and the human gut: new beginning of an old story. World J Gastroenterol 2014; 20(43):16062-78.

27. Brugère J.F., Borrel G., Gaci N., Tottey W. Archaeobiotics: proposed therapeutic use of archaea to prevent trimethylaminuria and cardiovascular disease. Gut Microbes 2014; 5(1):5-10.

# Возможности лучевых методов исследования в диагностике гастроэнтерологических заболеваний

З.А. Лемешко

Научно-образовательный клинический центр инновационной терапии, кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

## Options of radiological methods in diagnostics of gastroenterological diseases

Z.A. Lemeshko

Scientific and educational clinical center of innovative therapy. Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

**Цель обзора.** Проанализировать сообщения и публикации, посвященные лучевым методам исследования в гастроэнтерологии и ознакомить врачей-гастроэнтерологов, специалистов лучевой диагностики и врачей других специальностей с возможностями этих методов.

**Основные положения.** Представлены результаты научных разработок и применения в клинической практике лучевых методов диагностики при выявлении заболеваний органов пищеварения. Отмечено дальнейшее совершенствование методик исследования. Продемонстрировано совпадение результатов, получаемых при использовании лучевых методов, с клиническими и морфологическими данными. Показана высокая эффективность применения лучевых методов в практике врачей разных специальностей, в том числе гастроэнтерологов, педиатров, онкологов, хирургов, трансплантологов и др.

**Заключение.** Подчеркнуто расширение круга проблем, которые могут быть решены при использовании лучевых методов диагностики.

**Ключевые слова:** гастроэнтерология, лучевая диагностика.

**The aim of review.** To analyze reports and publications devoted to radiological methods in gastroenterology and to present options of these methods to doctors: gastroenterologists, experts in radiology and doctors of other specialties.

**Key points.** Results of scientific development and applications of radiological methods in diagnostics of gastrointestinal diseases in clinical practice are presented. The further improvement of diagnostic techniques is required. High correlation rate of radiological to clinical and morphological data is demonstrated. Radiological methods are highly effective in different fields of clinical practice, including gastroenterology, pediatrics, oncology, surgery, transplantology etc.

**Conclusion.** The range of issues that can be solved by modern radiological methods of diagnostics became broader.

**Key words:** gastroenterology, radiology.

Лемешко Зинаида Ароновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, главный научный сотрудник Научно-образовательного клинического центра инновационной терапии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: zinaidalemeshko@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Lemeshko Zinaida A. — MD, PhD, professor of the chair of internal diseases propedeutics, chief research associate of the Scientific and educational clinical center of innovative therapy, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: zinaidalemeshko@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

С 12 по 14 октября 2015 г. в Москве проходила 21-я Объединенная российская гастроэнтерологическая неделя. Вопросам диагностики заболеваний органов пищеварения уделено большое внимание. Лучевым методам исследования посвящено заседание отдельной секции, на котором было заслушано и прокомментировано 15 докладов. Проблемы диагностики обсуждались и на других секциях.

В настоящее время в клинической практике широко используется и продолжает развиваться ультразвуковая эластография, усовершенствована методика эластографии сдвиговых волн при исследовании селезенки. Разработана четкая система проведения исследования мультифокально: в среднем сегменте, нижнем и верхнем полюсах, в 4–6-и точках в паренхиме; при этом расстояние до капсулы не должно быть менее 5 мм, расстояние до крупных сосудистых структур — менее 10 мм. По наблюдениям авторов, соблюдение указанных правил уменьшает возможность появления ложноотрицательных и ложноположительных результатов, качественно увеличивает воспроизводимость данных эластографии селезенки, но удлиняет продолжительность исследования [1].

При сопоставлении результатов эластографии с морфологическими показателями при обследовании 172 пациентов с диффузными заболеваниями печени авторы пришли к заключению, что этой категории больных требуется комплексное эластографическое исследование, включающее транзитную эластографию, эластографию сдвиговых волн и компрессионную эластографию при эндосонографии, так как каждый из методов дает свой спектр информации. В результате возможен «охват» всего массива печени с выявлением ранних стадий фиброза [2].

Применение ARFI-эластографии при обследовании 24 пациентов с *циррозом печени* (ЦП) различной этиологии в сопоставлении с данными пункционной биопсии показало совпадение стадии фиброза печени по классификации METAVIR в 23 (95,8%) случаях. Авторы считают, что названное исследование является методом выбора неинвазивного подтверждения диагноза ЦП у декомпенсированных пациентов, которым выполнение пункционной биопсии противопоказано, что особенно важно при решении вопроса о внесении больного в Лист ожидания трансплантации печени [3].

Для прогнозирования течения различных форм ЦП предлагается проведение неинвазивной лазерной доплерографии — *перфузии* (Р) в области *thenar* и *hypothenar* ладоней до и после выполнения провокационного теста (расширенной холодной пробы). Показатель прироста  $\Delta P$  анализировался по формуле:  $\Delta P = (P_1 - P) / P \times 100\%$  ( $p < 0,05$ ). Авторами установлено, что  $\Delta P > 15\%$  свидетельствует о возможности благо-

приятного течения заболевания и низкой вероятности перехода в декомпенсированную форму в течение 12 месяцев;  $\Delta P < 10-15\%$  указывает на сомнительный прогноз, требующий дальнейшего клинического наблюдения (более частая госпитализация); при  $\Delta P < 10\%$  — неблагоприятное течение с высокой вероятностью декомпенсации [4].

На основании обследования 140 больных, которые впоследствии были оперированы, сделан вывод о высокой чувствительности УЗИ (99,2%) в выявлении *гепатоцеллюлярного рака* (ГЦР), что, по мнению авторов, можно объяснить возможностями УЗ-метода. Низкая специфичность (25%) говорит о сложностях дифференциальной диагностики, если не применяются методики контрастирования [5].

Для обнаружения метастатических лимфоузлов при ГЦР в 139 случаях использован комплекс методов: ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Показано, что все методы дооперационной визуализации обладают низкой чувствительностью — 35,3, 46,1 и 33,3% соответственно. В то же время чувствительность хирургической ревизии превысила любой из дооперационных методов более чем в 2 раза (94,1%). Для пораженных метастазами лимфатических узлов, по данным УЗИ, характерны овальная, но не плоская форма, однородная, гипоэхогенная структура, часто нечеткие контуры, размеры варьируют от 1 до 5 см [6].

В целях выявления метастаза в печень у пациента 51 года с диагнозом рака толстой кишки использован ряд УЗ-методов — В-сканирование, цветное и спектральное доплеровское исследование, ARFI-эластометрия, реально-временная и ARFI-эластография, УЗ-исследование с контрастом. Наиболее полезной оказалась информация, полученная при комбинации стандартного абдоминального УЗ-исследования и УЗ-контрастирования [7].

Для определения возможностей УЗИ в диагностике рака толстой кишки, развившегося на фоне *язвенного колита* (ЯК), обследованы 40 пациентов, которым до операции проведено чрескожное УЗИ брюшной полости и эндоректальное УЗИ. Характерными УЗ-признаками опухоли толстой кишки авторы считают нарушение пятислойной структуры кишечной стенки на локальном участке, наличие в просвете кишки образования различной эхогенности, утолщение стенки от 4,5 до 30 мм. Протяженность опухолевого процесса составляла от 2,5 до 7 см. Трудности возникали при новообразованиях менее 2,5 см, которые неглубоко инфильтрируют кишечную стенку. При чрескожном исследовании опухоль удалось выявить у 65% больных, при эндоректальном — во всех наблюдениях. По мнению авторов, в программу обследования больных ЯК необходимо

включать как чрескожное, так и внутримышечные ультразвуковые исследования для диагностики рака как одного из осложнений ЯК [8].

Было представлено сообщение об особенностях УЗ-картины туберкулеза (ТВС) кишечника [9]. Обследованы 427 пациентов с различными формами туберкулеза, у 15 (3,5%) из них выявлено ТВС поражение ободочной кишки. У всех этих 15 больных определялся «симптом пораженного полого органа», указывающий на локальное, циркулярное или полукруговое утолщение стенок до 6–14 мм на протяжении от 3,7 см до тотального поражения всех отделов ободочной кишки. Утолщенная стенка была гипоэхогенной, слои не прослеживались, наружный контур был неровным, в режиме цветного доплеровского картирования и эходопплерокартирования кровотоков в пораженном участке кишки не регистрировался. Со стороны внутренней поверхности кишки в 53,3% случаев визуализировались линейные гиперэхогенные включения (по мнению авторов, отображающие изъязвления слизистой оболочки). У 46,7% обследуемых рядом с пораженным сегментом кишки было заметно небольшое или минимальное скопление жидкости. У всех больных с поражением кишечника в области илеоцекального угла были видны гипоэхогенные лимфатические узлы овальной формы размером от 5 до 27 мм и все 15 пациентов отмечали боль в животе.

В одном из докладов говорилось о необходимости проведения *интраоперационного УЗИ* (ИОУЗИ) для определения границ резекции ободочной кишки при хронических воспалительных осложнениях дивертикулярной болезни [10]. Установлено, что ИОУЗИ позволяет определить выраженность и распространенность специфических для дивертикулярной болезни изменений (утолщение мышечного слоя, пролабирование слизистой в мышечный слой), а также ее осложнений, дополняет данные хирургической ревизии и помогает в выборе правильного объема хирургического вмешательства и зоны формирования анастомоза. Ни у одного из 77 пациентов, прооперированных с проведением ИОУЗИ, не было осложнений, в то время как в контрольной группе, где такое исследование не проводилось, осложнения возникли в 3,9% случаев.

При анализе результатов обследования 432 детей (в возрасте от 2 месяцев до 15 лет) с различными видами *кишечной инвагинации* (КИ) [11] сделано заключение, что эта патология может быть с высокой точностью распознаваема при УЗИ, а внедрение данного метода в диагностику КИ позволит избежать эксплоративной пневмоирригографии. Выявлено, что транзитная тонкотонкокишечная КИ имеет достоверно меньшие, чем классическая, диаметр и протяженность, а также произвольную локализацию; протяженные тонкотонкокишечные инвагинаты

у детей встречаются казуистически редко. Авторы считают, что рецидивирующая КИ и КИ у детей старше 5 лет должны служить основанием для прицельного поиска органической причины заболевания.

Должено клиническое наблюдение пациента 23 лет с хронической тонкокишечной непроходимостью, возникшей в результате повторяющейся инвагинации дивертикула Меккеля в просвет тонкой кишки. Продемонстрирован своеобразный вид инвагината при ультразвуковом исследовании: утолщение и «слоистость» стенки за счет «внедрения» дивертикула в полость подвздошной кишки и «накладывания» слоев стенок. Задержка эвакуации по тонкой кишке сопровождалась расширением диаметра вышележащих петель тонкой кишки и большим количеством в них жидкого содержимого, видимым при УЗИ маятникообразным движением жидкости и наличием «уровней жидкости», регистрируемых при рентгенологическом исследовании. У пациента при этом был частый жидкий стул, что свидетельствовало о частичной кишечной непроходимости. Хирургическое вмешательство по устранению инвагинации и резекция части тонкой кишки с дивертикулом способствовали улучшению самочувствия, исчезновению болевых приступов и признаков кишечной непроходимости. При морфологическом исследовании операционного материала были обнаружены участки эктопии ткани поджелудочной железы в стенку дивертикула Меккеля [12].

Для обучения врачей-гастроэнтерологов ультразвуковой диагностике (в режиме *Doppler*) предложена экспериментальная модель симуляционной доплерографической системы, демонстрирующая артериальный и венозный кровоток, а также очаговые поражения паренхиматозных органов с различным типом васкуляризации. Было показано, что использование фантома на первом этапе обучения качественно повышает эффективность работы специалистов ультразвуковой диагностики. Авторы рекомендуют внедрение фантомного обучения на курсах последипломного профессионального образования [13].

Рассмотрена методика стандартного расположения виртуального навигатора (устройства «Active Tracker») на передней брюшной стенке для совмещения изображений, полученных первично при трансабдоминальном УЗИ брюшной полости, а затем при мультиспиральной компьютерной томографии. Авторы предлагают стандартные положения «Active Tracker» в зависимости от расположения патологического очага: в правой доле печени — по срединной линии на расстоянии 7–8 см от края мечевидного отростка; в левой доле печени — по срединной линии на расстоянии 10–11 см от края мечевидного отростка; в поджелудочной железе — по срединной линии на рас-

стоянии 12–13 см от края мечевидного отростка; в правой почке — по правой срединно-ключичной линии в седьмом–восьмом межреберье; в левой почке — по левой срединно-ключичной линии в седьмом–восьмом межреберье. Стандартизация работы виртуального навигатора уменьшает время синхронизации изображений с 15–20 до 3–7 минут и увеличивает точность совпадения двух изображений (с 78% при стандартной методике до 92% при усовершенствованной), а также снижает количество операторских ошибок при синхронизации изображений [14].

Во время дооперационного обследования 156 больных с паховыми грыжами при выполнении УЗИ определялись следующие количественные параметры — диаметр дефекта задней стенки пахового канала, высота пахового промежутка, размер грыжевого мешка. Кроме того, проводилась качественная оценка соединительнотканых структур пахового канала — апоневроза наружной косой мышцы, соединенного сухожилия внутренней косой и поперечной мышц живота. Авторы полагают, что важным преимуществом УЗИ перед клинической диагностикой является распознавание начальных, канальцевых грыж, а также скользящего характера грыжи, при этом медиальной стенкой грыжевого мешка служит мочевого пузырь, латеральной — участок толстой кишки (слепой или сигмовидной ободочной). При гигантских пахово-мошоночных грыжах ультразвуковые данные о состоянии мочевого пузыря и органов мошонки необходимы для выполнения безопасного грыжесечения. Авторы приходят к выводу, что дооперационное УЗИ является ценным методом в определении особенностей предстоящей герниопластики, каким бы ни был доступ к задней стенке пахового канала или способ закрытия грыжевых ворот [15].

При обследовании 168 больных с разрывом *левой половины диафрагмы* (ЛПД) и 79 — с *грыжей пищеводного отверстия диафрагмы* (ГПОД) показаны возможности рентгенологического исследования при перемещении отделов желудочно-кишечного тракта в грудную клетку. При разрыве ЛПД обнаруживаются изменения в левой плевральной полости: при перемещении желудка в нижнем отделе левого легочного поля появляется тонкостенная газовая полость, суживающаяся книзу с образованием острого угла с видимым участком диафрагмы; при перемеще-

нии селезеночного изгиба выявляется тень в виде «двустволки» с характерными гаустрами, расположенная кнаружи и кпереди от желудка (если он также перемещен); для доказательства проводят исследование с контрастированием желудка или толстой кишки. Чувствительность рентгенологического исследования в диагностике разрыва левой половины диафрагмы, по данным авторов, составила 92,3%, при разрыве правой половины — 20%. У больных с ГПОД необходимо исследование в боковой проекции, так как перемещенные органы расположены в заднем средостении. При контрастном исследовании пищевода и желудка удается выявить органы, расположенные в средостении (укороченный пищевод), визуализировать отдел желудка, толстой или тонкой кишки, участок большого сальника. Авторы подчеркивают важность знания анамнеза заболевания или травмы. В неясных случаях для установления состояния диафрагмы рекомендуют использовать УЗИ, для уточнения положения перемещенных органов — компьютерную томографию [16].

При анализе течения послеоперационного периода после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы в 45 случаях применен комплекс методов лучевой диагностики — рентгенологические исследования, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томографии (при необходимости с введением контрастных веществ). У 15 (37,5%) пациентов выявлено 19 хирургических осложнений, в том числе тяжелая форма панкреонекроза с деструкцией и секвестрированием ткани трансплантата железы, панкреонекроз с формированием наружного свища; несостоятельность междуоденального соустья с парапанкреатическим затеком; спаечная кишечная непроходимость; сосудистые осложнения (стенозы либо тромбозы сосудов трансплантата); асимптомные парапанкреатические жидкостные скопления незначительного объема, а также легкие формы панкреатита. Авторы подчеркивают, что точная интерпретация названных лучевых методов диагностики невозможна без детального знания особенностей техники оперативного вмешательства и новых анатомо-топографических взаимоотношений после трансплантации. В то же время применение комплекса методов лучевой диагностики помогает корректировать возникшие осложнения и положительно влияет на функцию трансплантатов и выживаемость реципиентов [17].

#### Список литературы

1. Ковалев А.В., Борсуков А.В. Усовершенствованная методика эластографии сдвиговых волн. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25 (прил. 46): 121.
1. Kovalev A.V., Borsukov A.V. Advanced technique of shift wave elastography. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25 (suppl. 46):121.

2. Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Комплексная эластография — новая ступень в клинико-диагностическом алгоритме обследования пациентов с диффузными заболеваниями печени. Там же: 122.
2. Morozova T.G., Borsukov A.V. Comprehensive elastography - a new step in clinical and diagnostic algorithm at diffuse liver diseases. Ibid: 122.

3. Рыхтик П.И., Рябова Е.Н., Муртазалиева М.С., Васенин С.А., Шкалова Л.В., Загайнов В.Е. Опыт применения ARFI-эластографии печени у пациентов при решении вопроса о внесении в Лист ожидания. Там же: 123.
3. Rykhtik P.I., Ryabova E.N., Murtazaliev M.S., Vasenin S.A., Shkalova L.V., Zagaynov V.E. Application of ARFI- liver elastography at the Waiting list enrollement decision making. Ibid: 123.
4. Гелт Т.Д., Борсуков А.В. Прогностическая значимость неинвазивной лазерной доплерографии в оценке течения различных форм цирроза печени. Там же: 120.
4. Gelt T.D., Borsukov A.V. Prognostic value of non-invasive laser Doppler ultrasonography in estimation of course of various forms of liver cirrhosis. Ibid: 120.
5. Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Ленэдаму П.И., Гудилина Е.А., Костякова Л.А. Информативность УЗИ в диагностике гепатоцеллюлярного рака. Там же: 120.
5. Danzanova T.Yu., Sinyukova G.T., Lepedatu P.I., Gudilina Ye.A., Kostyakova L.A. Information value of US in diagnostics of hepatocellular cancer. Ibid: 120.
6. Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Шолохов В.Н., Аллахвердиева Г.Ф., Чебан Н.Л. Возможности УЗИ в комплексной диагностике метастатических лимфатических узлов при гепатоцеллюлярном раке. Там же: 121.
6. Danzanova T.Yu., Sinyukova G.T., Sholokhov V.N., Allakhverdiyeva G.F., Cheban N.L. Potential of US in comprehensive diagnostics of metastatic lymph nodes at hepatocellular cancer. Ibid: 121.
7. Камалов Ю.Р., Фисенко Е.П., Крыжановская Е.Ю., Скипенко О.Г. Возможности современного ультразвукового (УЗ) исследования метастаза рака толстой кишки в печень (клиническое наблюдение). Там же: 121.
7. Kamalov Yu.R., Fisenko E.P., Kryzhanovskaya Ye.Yu., Skipenko O.G. Options of modern ultrasound investigation of liver metastasis of colorectal cancer (clinical case). Ibid: 121.
8. Самсонова Т.В., Орлова Л.П. Особенности ультразвуковой визуализации рака толстой кишки на фоне язвенного колита. Там же: 123.
8. Samsonova T.V., Orlova L.P. Features of ultrasound visualization of colorectal cancer in ulcerative colitis patients. Ibid: 123.
9. Кецо М.И., Митина Л.А., Казакевич В.И., Фролкина Л.Е. Особенности ультразвуковой картины при поражении кишечника у больных туберкулезом. Там же: 121.
9. Ketsko M.I., Mitina L.A., Kazakevich V.I., Frolkina L.Ye. Sonographic features at intestinal involvement in tuberculosis patients. Ibid: 121.

10. Трубачева Ю.Л., Орлова Л.П., Москалев А.И. Интраоперационное УЗИ — метод определения границ резекции ободочной кишки при хирургических воспалительных осложнениях дивертикулярной болезни ободочной кишки. Там же: 124.
10. Trubacheva Yu.L., Orlova L.P., Moskaev A.I. Intra-operative US as a method of delimitation of colonic resection at surgical inflammatory complications of diverticular disease of the colon. Ibid: 124.
11. Ольхова Е.Б., Шумейко Н.К., Аллахвердиев И.С., Шувалов М.Э. Кишечная инвагинация у детей. Эхографические симптомы и мистификаторы. Там же: 123.
11. Olkhova Ye.B., Shumeyko N.K., Allakhverdiyev I.S., Shuvalov M.E. Intestinal intussusception in pediatrics. Sonographic signs and mystifiers. Ibid: 123.
12. Лемешко З.А., Шифрин О.С., Королев А.В., Соколина И.А., Леонович А.Е., Леско К.А., Тертычный А.С., Ивашкин В.Т. Хроническая тонкокишечная непроходимость (клиническое наблюдение). Там же: 122.
12. Lemeszko Z.A., Shifrin O.S., Korolev A.V., Sokolina I.A., Leonovich A.E., Lesko K.A., Tertychny A.S., Ivashkin V.T. Chronic smallintestinal obstruction (clinical case). Ibid: 122.
13. Венидиктова Д.Ю. Симуляторы ультразвуковой диагностики для врачей-гастроэнтерологов: опыт внедрения. Там же: 126.
13. Venidiktova D.Yu. Simulators of ultrasound diagnostics for gastroenterologists: first experience. Ibid: 126.
14. Тимашков И.А., Борсуков А.В. Стандартизация работы виртуального навигатора. Там же: 123.
14. Timashkov I.A., Borsukov A.V. Standardization of virtual navigator application. Ibid: 123.
15. Шаповальянц С.Г., Бабкова И.В. Возможности ультразвуковой диагностики в хирургии паховых грыж на современном этапе. Там же: 124.
15. Shapovalyants S.G., Babkova I.V. Options of ultrasound diagnostics in surgery of inguinal hernias at the present stage. Ibid: 124.
16. Береснева Э.А., Квардакова О.В. Особенности рентгенодиагностики перемещения отделов желудочно-кишечного тракта в грудную клетку. Там же: 120.
16. Beresneva E.A., Kvardakova O.V. Diagnostic radiology in displacement of gastrointestinal tract segments to the chest cavity. Ibid: 120.
17. Муслимов Р.Ш., Селина И.Е., Лапшина Е.А., Пинчук А.В., Дмитриев И.В. Возможности лучевых методов диагностики при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы. Там же: 122.
17. Muslimov R.Sh., Selina I.Ye., Lapshina Ye.A., Pinchuk A.V., Dmitriev I.V. Options of radiological diagnostics at combined transplantation of the kidney and pancreas. Ibid: 122.

# Приверженность к терапии у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта

О.П. Алексеева<sup>1</sup>, Л.Н. Касимова<sup>2</sup>, Е.Е. Горячева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гастроэнтерологический центр ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>2</sup>Кафедра психиатрии и медицинской психологии ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Нижний Новгород, Российская Федерация

## Treatment compliance of patients with gastro-intestinal diseases

O.P. Alekseyeva<sup>1</sup>, L.N. Kasimova<sup>2</sup>, Ye.Ye. Goryacheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gastroenterological center of federal government-financed healthcare institution «Semashko Nizhny Novgorod regional clinical hospital», Nizhny Novgorod, the Russian Federation

<sup>2</sup> Chair of psychiatry and medical psychology, State educational state-funded institution of higher professional education «Nizhny Novgorod State Medical Academy», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Nizhni Novgorod, the Russian Federation

**Цель исследования.** Изучить влияние некоторых социально-психологических факторов, факторов, связанных с заболеванием, с самим пациентом, а также оценить влияние психопатологических расстройств на приверженность к терапии у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта.

**Материал и методы.** Методом структурированного интервью с помощью «Базисной карты для клинико-эпидемиологических этнокультуральных исследований» был обследован 151 пациент (57 — с синдромом раздраженного кишечника, 57 — с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и 37 — с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки). COMPLIANCE оценивали с помощью универсального валидизированного теста Мориски–Грина; уточняющие сведения о степени приверженности к терапии получены с помощью специально разработанной анкеты.

**Aim of investigation.** To study the effect of some social and psychological factors, disease-related factors, patient-related factors, and also to estimate the effect of psychopathological disorders on treatment compliance in patients with gastrointestinal diseases.

**Material and methods.** Overall 151 patients (57 — with irritable bowel syndrome, 57 — with gastroesophageal reflux disease and 37 — with peptic ulcer of the stomach and duodenum) were investigated by structured interview method applying «the basic questionnaire for clinical and epidemiologic ethnocultural studies». Compliance was estimated by the universal validated Morisky medication adherence scale; the degree of treatment compliance was specified with the help of specially designed questionnaire.

**Results.** At investigation of social and psychological factors it was revealed that most of noncompliant patients were employed (85,9%; p<0,05), of 40 to 49

**Алексеева Ольга Поликарповна** — доктор медицинских наук, профессор, директор гастроэнтерологического центра ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко». Контактная информация: al\_or@mail.ru; 603155, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190  
**Касимова Лала Наримановна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии и медицинской психологии ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ. Контактная информация: kafedrapsy psychiatry@mail.ru; 603155, Нижний Новгород, ул. Ульянова, д. 41  
**Горячева Екатерина Евгеньевна** — аспирант кафедры психиатрии и медицинской психологии ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ. Контактная информация: goryacheva.katerina@list.ru; 603155, Нижний Новгород, ул. Ульянова, д. 41  
**Goryacheva Yekaterina Ye.** — post-graduate student of chair of psychiatry and medical psychology, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: goryacheva.katerina@list.ru; 603155, Nizhni Novgorod, Ulyanova street, 41

**Результаты.** При изучении влияния социально-психологических факторов на степень приверженности к лечению было выявлено, что среди некомплаентных пациентов по сравнению с комплаентными достоверно чаще встречались работающие лица (85,9%; p<0,05), относящиеся к возрастной категории от 40 до 49 лет (25,6%; p<0,05), имеющие среднее образование (56,4%; p<0,05), с установленной неконструктивной моделью детско-родительских отношений (85,9%; p<0,05), а также пациенты группы риска и некомплаентные больные, указывающие на конфликтные отношения в семье (18,2% и 15,4%; 0% p<0,05).

При анализе влияния на приверженность к лечению факторов, связанных с заболеванием и с самим пациентом, было обнаружено, что достоверно чаще жалобы предъявляли пациенты группы риска и некомплаентные больные (75% и 78,2%; 34,5%; p<0,001). Они реже отдавали предпочтения официальной медицине как предпочитаемому методу лечения (63,6%, 75,6%; 100% p<0,01), у них преобладала низкая степень информированности о своем заболевании и о назначенных препаратах (82,1%; p<0,05). У лиц группы риска заболевание преимущественно носило хроническое течение и длилось более 2 лет (95,5%; p<0,05 и p<0,01), эти больные также чаще госпитализировались в разные стационары (77,3%; p<0,001). Пациенты группы риска чаще, чем комплаентные больные, указывали на неудовлетворенность количеством времени, которое врач уделяет им для беседы в день приема (40,9%; p<0,05).

У обследованных достаточно часто выявлялись психопатологические нарушения. Установлено, что среди пациентов группы риска и некомплаентных лиц достоверно чаще встречалось параноидное расстройство личности (15,9%, 16,7%; 0% p<0,05), а в группе риска наряду с параноидным расстройством преобладало ананкастное расстройство личности (45,5%).

**Выводы.** Среди социально-психологических факторов предикторами низкой комплаентности являлись конфликтные отношения в семье, неконструктивная модель детско-родительских отношений, трудовая занятость, отсутствие высшего образования, возрасте от 40 до 49 лет. Выявление расстройств личности, в частности параноидного и ананкастного, сопутствовало низкой приверженности к лечению. Факторы, связанные с пациентом и с заболеванием, такие как наличие жалоб, многократные госпитализации в разные стационары, смена лечащего врача из-за разногласий по поводу диагноза и лечения, длительность заболевания более 2 лет, недостаточная информированность о своем заболевании и назначенных лекарственных средствах, также обнаруживались у больных с низкой комплаентностью.

**Ключевые слова:** комплаентность, синдром раздраженного кишечника, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, психопатологические синдромы.

years of age (25,6%; p<0,05), having secondary education (56,4%; p<0,05), possessing nonconstructive model of parent-child relationship (85,9%; p<0,05), as well as the patients from risk groups and those with interfamily conflicts (18,2% and 15,4%; 0% p<0,05).

Analysis of disease-related and patient-related factors of compliance has revealed, that patients from risk groups and noncompliant patients had more frequent complaints (75% and 78,2%; 34,5%; p<0,001). They less commonly choose official healthcare as a preferred treatment method (63,6%, 75,6% less often; 100% p<0,01), they had lower degree of awareness of their disease and provided treatment (82,1%; p<0,05). Most of the risk group patients had chronic diseases that lasted for more than 2 years (95,5%; p<0,05 and p<0,01), these patients were hospitalized in different hospitals more commonly (77,3%; p<0,001). Risk group patients were much more frequently dissatisfied by amount of time spent to them by their doctor at admission than compliant patients (40,9%; p<0,05).

Studied patients revealed quite frequent psychopathological disorders. Risk group patients and non-compliant patients had significantly higher rate of paranoid disorders (15,9%, 16,7%; 0% p<0,05), in the risk group patients anancastic disorder prevailed along with paranoid (45,5%).

**Conclusions.** Family conflicts, nonconstructive model of parent-child relationship, employment, absence of higher education and age of 40 to 49 years were noncompliance predictors among social and psychological factors. Personality disorders, in particular paranoid and anancastic are accompanied by low treatment compliance. Patients with low compliance had high number of complaints, multiple admissions to different hospitals, changing of the attending physician because of diagnosis and treatment disagreements, disease duration of more than 2 years, insufficient knowledge of the disease and prescribed medications.

**Key words:** compliance, irritable bowel syndrome, gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer of the stomach and duodenum, psychopathological syndromes.

При выборе тактики терапии больных с заболеваниями *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) немаловажно учитывать комплаентность пациента, т. е. готовность, желание выполнять врачебные рекомендации в отношении приема лекарственных препаратов, соблюдения диеты и других изменений образа жизни [1]. Одним из центральных направлений современной медицины является повышение приверженности больных к лечению [2].

Идентифицировано порядка 250 факторов, обуславливающих комплаентность лечения [3], что указывает на сложность данной проблемы. Например, к предикторам низкой комплаентности относят наличие депрессивных и когнитивных нарушений, бессимптомное течение заболевания, отсутствие конструктивных отношений между врачом и пациентом, недостаточное осознание больным своего заболевания, отсутствие веры в эффективность лечения [4–6]. Известно, что шизоидный радикал личности за счет эмоциональной холодности и отчужденности в межличностных отношениях со стороны пациента также может отвечать за низкую приверженность [7].

Данные о влиянии социальных факторов на степень приверженности больного к лечению в настоящее время неоднозначны. Одни авторы считают, что социально-экономические факторы (уровень образования, пол) не оказывают заметного влияния на комплаентность, другие указывают на существенное влияние таких факторов, как низкий уровень образования и уровень дохода в семье [8, 9]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению приверженности к терапии, нонкомплаенс продолжает оставаться одной из важнейших проблем эффективности охраны здоровья населения [10].

**Целью** нашего исследования явилось изучение влияния некоторых социально-психологических факторов, факторов, связанных с заболеванием и самим пациентом, а также психопатологических расстройств на приверженность к терапии у пациентов с патологией ЖКТ.

## Материал и методы исследования

Методом структурированного интервью с помощью разработанной в ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского «Базисной карты для клинико-эпидемиологических этнокультуральных исследований» [11], включающей в себя данные анамнеза, социодемографические сведения и клиническую часть с характеристикой психопатологических синдромов согласно критериям МКБ-10 и DSM-IV [12], был опрошен 151 пациент: 57 — с *синдромом раздраженного кишечника* (СРК), 57 — с *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ) и 37 — с *язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки*

(ЯБ Ж и ДПК), находящихся на стационарном обследовании и лечении в гастроэнтерологических отделениях «Городской клинической больницы № 13» и «Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко».

Диагноз СРК устанавливался на основании проведенных клинических и лабораторных обследований, учитывалось отсутствие органической патологии, соответствие клинической картины заболевания Римским критериям III [13]. ГЭРБ диагностировалась согласно рекомендациям Монреальского консенсуса [14]. Основой для постановки диагноза ЯБ Ж и ДПК являлись общепринятые критерии [15], а также результаты фиброгастродуоденоскопии.

Комплаентность оценивалась с помощью универсального валидизированного теста Мориски—Грина [16], состоящего из 4 вопросов: забывал ли пациент когда-либо принять лекарства, не относился ли иногда невнимательно ко времени их приема, не пропускал ли прием препаратов при хорошем самочувствии и, если чувствовал себя плохо после приема лекарств, не пропускал ли следующий прием. По результатам интерпретации данного теста и оценки комплаентности больные были разделены на три группы: 1-я группа — комплаентные пациенты, ответившие «Нет» на все вопросы; 2-я группа — лица, отнесенные к группе риска, которые ответили «Да» только на один из вопросов; 3-я группа — некомплаентные больные, ответившие «Да» на два вопроса и более.

Уточняющая информация о степени приверженности к терапии среди пациентов с патологией ЖКТ была получена с помощью специально разработанной анкеты, включавшей 58 вопросов, среди которых были данные из истории болезни (анамнез, жалобы, результаты инструментальных и лабораторных исследований и пр.), сведения о том, как пациент следует врачебным предписаниям, о степени информированности о заболевании и назначенных лекарственных средствах, об отношениях «врач—пациент», об образе жизни и т. д.

Статистический анализ проводился с применением программы Statistica 6.0. Для характеристики полученных данных использовалось стандартное (среднеквадратическое) отклонение, сравнение групп проводилось с помощью двухстороннего теста Фишера [17].

## Результаты исследования и их обсуждение

Среди опрошенных мужчин было 41,7%, женщин — 58,3%, средний возраст 41,6±12,9 года. По результатам обследования комплаентными являлись лишь 19,2% лиц, к группе риска отнесены 29,1% пациентов, некомплаентные больные

Таблица 1

| Степень приверженности к терапии в зависимости от основного заболевания |                |               |              |               |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------|--------------|---------------|
| Показатель                                                              | ГЭРБ<br>n=57,% | СРК<br>n=57,% | ЯБ<br>n=37,% | Достоверность |
| Некомплаентные пациенты                                                 | 54,4           | 50,9          | 48,6         | p>0,05        |
| Группа риска                                                            | 28,1           | 29,8          | 29,7         | p>0,05        |
| Комплаентные пациенты                                                   | 17,5           | 19,3          | 21,6         | p>0,05        |

составляли 51,7%. В табл. 1 представлены сведения о степени приверженности к лечению в зависимости от основного заболевания.

В целом у больных с гастроэнтерологической патологией выявлен низкий уровень приверженности к терапии. Среди обследованных с ГЭРБ 54,4% были некомплаентными, 28,1% относились к группе риска и лишь 17,5% являлись комплаентными, среди больных с СРК — соответственно 50,9, 29,8 и 19,3%, среди пациентов с ЯБ Ж и ДПК — 48,6, 29,7 и 21,6%.

Влияние социально-психологических факторов на комплаентность к терапии отражено в табл. 2.

Отягощенная наследственность по психическим заболеваниям (алкоголизм, аффективные расстройства, шизофрения и т. д.) встречалась в равной степени у пациентов всех групп: в 3-й — 51,3%, во 2-й — 52,3% и в 1-й — 41,6%. На наличие психодезадаптационных эпизодов в детстве (по органическому типу: ночной энурез, головные боли, ночные страхи, крики, снохождения; невротические двигательные нарушения — тики, заикания; аффективные расстройства: страхи, депрессивные реакции, возбудимость; сверхценные образования — дисморфофобии, нервная анорексия; гиперактивность, расторможенность; задержка психического развития) указывали 55,2% пациентов 1-й группы, 59,1% — 2-й и 57,7% — 3-й. Таким образом, наследственная отягощенность по психическим заболеваниям и наличие психодезадаптационных эпизодов в детстве не оказывали влияния на мотивацию к лечению у больных с патологией ЖКТ.

В ходе опроса было обнаружено, что возраст существенно не влияет на приверженность к терапии, однако в группе, относящейся к возрастной категории от 40 до 49 лет, больше было некомплаентных пациентов, чем комплаентных (25,6 и 6,9%; p<0,05). Среди обследованных преобладали лица с высшим образованием, но среди больных, имеющих среднее и среднеспециальное образование, чаще выявлялись некомплаентные пациенты, чем с высокой приверженностью к терапии (56,4 и 34,5%; p<0,05).

Во всех 3 группах преобладали работающие лица, но в 1-й группе чаще, чем в 3-й, встречались неработающие (31,1 и 14,1%; p<0,05). Соответственно во 2-й группе работа-

ющих лиц было больше, чем в 1-й группе (85,9 и 68,9%; p<0,05).

Преобладающее количество опрошенных сообщили, что в детстве воспитывались с помощью поощрений, им чаще предоставляли самостоятельность, однако данная модель детско-родительских отношений достоверно чаще (p<0,05) встречалась в 1-й группе (79,3%), чем в 3-й (57,7%). В свою очередь, пациенты из 3-й группы (42,3%) и из 2-й группы (40,9%) более часто сообщали, что воспитывались с помощью наказаний и запретов, родители требовали от них подчинения.

Статистически значимая разница выявлена между 1-й и 3-й группами (20,7 и 42,3%; p<0,05) по такому показателю, как воспитание в условиях гиперопеки и безразличных, формальных отношений. Во всех группах преобладали лица, состоящие в браке и имеющие детей. Отношения в собственной семье охарактеризовались в основном как доброжелательные, в то же время пациенты из 3-й и 2-й групп сообщали о частых конфликтных ситуациях в семье, ни один больной из 1-й группы не отметил внутрисемейных конфликтов (15,4 и 18,2%; 0% p<0,05).

Таким образом, некоторые социальные факторы являлись предикторами низкой приверженности к лечению, среди них такие как возраст от 40 до 49 лет, занятость на работе, отсутствие высшего образования, неконструктивная модель детско-родительских отношений и конфликтные отношения в собственной семье.

Как видно из табл. 3, большинство пациентов сообщили, что заболели более 2 лет назад, однако во 2-й группе достоверно чаще, чем в 1-й и 3-й, указывалось на длительное течение заболевания (65,5 и 76,9%; 95,5% p<0,01 и p<0,05). Многие опрошенные отметили, что предпочитали лечиться только с помощью официальной медицины, при этом достоверно чаще на это указывали больные из 1-й группы (100,0, 63,6 и 75,6%; p<0,01). Наряду с официальной медициной 13,8% пациентов 1-й группы использовали для лечения народные средства. Больные 2-й группы в 6,8% случаев предпочитали вовсе отказаться от официальной медицины и лечиться только народными средствами, 27,3% обследованных из 2-й группы наряду с официальной и народной медициной использовали в лечении религиозные методы (молитвы), а также целительство. Среди лиц,

Таблица 2

Влияние некоторых социально-психологических факторов на приверженность к лечению

| Фактор                                                                                                     | Комплаентные<br>(1-я группа)<br>n=29,% | Группа риска<br>(2-я группа)<br>n=44,% | Некомплаентные<br>(3-я группа)<br>n=78,% | Достоверность                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Отягощенная наследственность по психическим заболеваниям:<br>выявлялась<br>отсутствовала                   | 41,6<br>58,4                           | 52,3<br>47,7                           | 51,3<br>48,7                             | p>0,05<br>p>0,05                                               |
| Психодезадаптационные эпизоды в детстве:<br>выявлялись<br>отсутствовали                                    | 55,2<br>44,8                           | 59,1<br>40,9                           | 57,7<br>42,3                             | p>0,05<br>p>0,05                                               |
| Возраст, лет:<br>от 20 до 29<br>от 30 до 39<br>от 40 до 49<br>от 50 до 59<br>от 60 до 69                   | 24,1<br>24,1<br>6,9<br>27,6<br>17,2    | 22,7<br>29,5<br>20,5<br>20,5<br>6,8    | 19,2<br>20,5<br>25,6<br>28,2<br>6,4      | p>0,05<br>p>0,05<br>p <sub>1-3</sub> <0,05<br>p>0,05<br>p>0,05 |
| Образование:<br>вспомогательная школа<br>начальное/неполное среднее<br>среднее/среднеспециальное<br>высшее | 0<br>13,8<br>34,5<br>51,7              | 0<br>6,8<br>38,6<br>54,5               | 1,3<br>3,8<br>56,4<br>38,5               | p>0,05<br>p>0,05<br>p <sub>1-3</sub> <0,05<br>p>0,05           |
| Трудовая занятость:<br>работающие<br>неработающие                                                          | 68,9<br>31,1                           | 75,0<br>25,0                           | 85,9<br>14,1                             | p <sub>1-3</sub> <0,05<br>p <sub>1-3</sub> <0,05               |
| Модель детско-родительских отношений:<br>конструктивная<br>неконструктивная                                | 79,3<br>20,7                           | 59,1<br>40,9                           | 57,7<br>42,3                             | p <sub>1-3</sub> <0,05<br>p <sub>1-3</sub> <0,05               |
| Отношения в собственной семье:<br>доброжелательные<br>формальные<br>конфликтные<br>не имели своей семьи    | 72,4<br>10,3<br>0<br>17,3              | 61,4<br>4,5<br>18,2<br>15,9            | 59<br>6,4<br>15,4<br>19,2                | p>0,05<br>p>0,05<br>p<0,05<br>p>0,05                           |

относящихся к 3-й группе, 24,4% предпочитали комбинировать официальную и народную медицину.

При опросе больные предъявляли различные жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, а также жалобы психопатологического спектра, такие как нарушения сна, сниженный фон настроения, тревогу и т. д. В 1-й группе преобладали пациенты, не предъявляющие жалоб (65,5%), по сравнению с обследованными из 2-й и 3-й групп (25 и 21,8%; p<0,001).

Среди больных чаще встречались лица, которые госпитализировались по поводу основного гастроэнтерологического заболевания 1 раз в год и реже, причем во 2-й группе таких пациентов было больше, чем в 3-й группе (90,9 и 71,8%; p<0,05). Среди госпитализированных повторно достоверно чаще (77,3%) меняли больницы обсле-

дованные из 2-й группы, чем из 1-й и 3-й групп (34,5 и 21,8%; p<0,001).

Большинство опрошенных часто меняли лечащего врача, как правило, по не зависящим от них причинам («врач был в отпуске», «смена врача на участке»). Стоит отметить, что в 3-й группе по сравнению со 2-й достоверно чаще причинами смены являлись плохой контакт между врачом и пациентом, разногласия по поводу диагноза и лечения, неэффективность назначенной терапии (17,2 и 37,5%, p<0,05). На недостаточную информированность о действии назначенных лекарственных средств указывали 82,1% пациентов 3-й группы, 68,9% — из 1-й и 63,6% — из 2-й.

Среди опрошенных большинство сообщили, что удовлетворены тем количеством времени, которое врач тратит на беседу с ними в стационаре, однако пациенты из 2-й группы чаще

Таблица 3

Влияние на приверженность к терапии факторов, связанные с течением заболевания и с самим пациентом

| Фактор                                                                                                                                                                                               | 1-я группа<br>n=29,% | 2-я группа<br>n=44,% | 3-я группа<br>n=78,% | Достоверность                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Длительность течения заболевания:<br>до 2 лет<br>более 2 лет                                                                                                                                         | 34,5<br>65,5         | 4,5<br>95,5          | 23,1<br>76,9         | p>0,05<br>p <sub>1-2</sub> <0,01<br>p <sub>2-3</sub> <0,05           |
| Какими методами предпочитали лечиться:<br>с помощью официальной медицины<br>совмещали официальные, народные методы и целительство<br>использовали только народные методы и целительство              | 100,0<br>13,8<br>0   | 63,6<br>27,3<br>6,8  | 75,6<br>24,4<br>0    | p <sub>1-3</sub> <0,01<br>p <sub>1-2</sub> <0,01<br>p>0,05<br>p>0,05 |
| Жалобы:<br>предъявляли<br>отсутствовали                                                                                                                                                              | 34,5<br>65,5         | 75,0<br>25,0         | 78,2<br>21,8         | p<0,001<br>p<0,001                                                   |
| Частота госпитализаций:<br>1 и менее раз в год<br>2 раза в год<br>3 и более раз в год                                                                                                                | 82,8<br>13,8<br>3,4  | 90,9<br>9,1<br>0     | 71,8<br>28,2<br>0    | p <sub>2-3</sub> <0,05<br>p>0,05<br>p>0,05                           |
| Госпитализируются:<br>в тот же стационар<br>в разные стационары                                                                                                                                      | 65,5<br>34,5         | 22,7<br>77,3         | 78,2<br>21,8         | p <sub>1,3-2</sub> <0,001<br>p <sub>1,3-2</sub> <0,001               |
| Лечатся:<br>у одного врача<br>у разных врачей                                                                                                                                                        | 27,6<br>72,4         | 27,3<br>72,7         | 38,5<br>61,5         | p>0,05<br>p>0,05                                                     |
| Причины смены лечащего врача (для тех, кто обращался за помощью повторно):<br>не связанные с пациентом<br>плохой контакт с врачом, разногласия по поводу диагноза и лечения, неэффективность терапии | 69,0<br>20,6         | 82,8<br>17,2         | 52,2<br>37,5         | p <sub>2-3</sub> <0,001<br>p <sub>2-3</sub> <0,05                    |
| Информированность о заболевании:<br>хорошо информирован<br>недостаточно информирован                                                                                                                 | 27,6<br>72,4         | 40,9<br>59,1         | 28,2<br>70,5         | p>0,05<br>p>0,05                                                     |
| Информированность о препаратах:<br>хорошо информирован<br>недостаточно информирован                                                                                                                  | 31,0<br>68,9         | 36,4<br>63,6         | 17,9<br>82,1         | p <sub>1,2-3</sub> <0,05<br>p <sub>1,2-3</sub> <0,05                 |
| Сколько времени доктор тратит на беседу с пациентом в день:<br>достаточно<br>недостаточно                                                                                                            | 82,8<br>17,2         | 59,1<br>40,9         | 71,8<br>28,2         | p <sub>1-2</sub> <0,01<br>p <sub>1-2</sub> <0,05                     |

отмечали, что им хотелось бы большего времени для общения, получать больше информации о их заболевании и тактике лечения (1-я группа — 17,2%, 2-я группа — 40,9%, 3-я группа — 28,2%; p<0,05).

Данные устного опроса больных совпадают с результатами, полученными с помощью опросника Мориски—Грина. На вопрос «Насколько

аккуратно Вы выполняете рекомендации врача?» больные 1-й группы достоверно чаще отвечали, что следуют им полностью (51,7%) по сравнению с пациентами 3-й группы (28,2%), которые делают это выборочно (например, не исключают из рациона те продукты, которые они предпочитают, или, несмотря на врачебные предупреждения, не считают их нежелательными).

Таблица 4

Основные психопатологические синдромы у пациентов с разной степенью приверженности к терапии

| Психопатологические синдромы               | 1-я группа<br>n=29, % | 2-я группа<br>n=44, % | 3-я группа<br>n=78, % | Достоверность            |
|--------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| Депрессивные нарушения                     | 34,5                  | 45,5                  | 42,6                  | p>0,05                   |
| Маниакальные расстройства                  | 3,4                   | 4,5                   | 2,6                   | p>0,05                   |
| Генерализованное тревожное расстройство    | 34,5                  | 47,7                  | 41,0                  | p>0,05                   |
| Специфические фобии                        | 24,1                  | 27,3                  | 21,8                  | p>0,05                   |
| Социальные фобии                           | 17,2                  | 6,8                   | 8,9                   | p>0,05                   |
| Обсессивно-компульсивные нарушения         | 10,3                  | 9,1                   | 16,7                  | p>0,05                   |
| Посттравматическое стрессовое расстройство | 6,9                   | 9,1                   | 3,9                   | p>0,05                   |
| Паническое состояние                       | 13,8                  | 25,0                  | 25,6                  | p>0,05                   |
| Соматизированные нарушения                 | 6,9                   | 0                     | 5,1                   | p>0,05                   |
| Соматоформные болевые нарушения            | 3,4                   | 18,2                  | 8,9                   | p>0,05                   |
| Эксплозивное расстройство личности         | 6,9                   | 0                     | 6,4                   | p>0,05                   |
| Пограничное расстройство личности          | 3,4                   | 0                     | 1,3                   | p>0,05                   |
| Диссоциальное расстройство личности        | 3,4                   | 0                     | 1,3                   | p>0,05                   |
| Параноидные состояния                      | 0                     | 15,9                  | 16,7                  | p <sub>1-2,3</sub> <0,05 |
| Шизотипическое расстройство личности       | 10,3                  | 18,2                  | 26,9                  | p>0,05                   |
| Истерическое расстройство                  | 10,3                  | 13,6                  | 6,4                   | p>0,05                   |
| Ананкастное расстройство личности          | 27,6                  | 45,5                  | 17,9                  | p <sub>2-3</sub> <0,05   |
| Расстройство типа зависимой личности       | 6,9                   | 6,3                   | 16,7                  | p>0,05                   |
| Шизоидное расстройство                     | 6,9                   | 4,5                   | 6,4                   | p>0,05                   |
| Легкие когнитивные нарушения               | 31,0                  | 29,5                  | 33,3                  | p>0,05                   |
| Дисморфофобические нарушения               | 3,4                   | 0                     | 5,1                   | p>0,05                   |
| Ипохондрическое расстройство               | 20,7                  | 27,3                  | 19,2                  | p>0,05                   |

При сравнении 2-й и 3-й групп обнаружено, что выполняют все рекомендации соответственно 59,1 и 28,2% больных (p<0,05). Пациенты 1-й группы не пропускали очередной прием лекарств по сравнению с больными 3-й группы (37,9 и 17,9%; p<0,05); 34,5% пациентов 1-й группы и 34,1% из 2-й принимали их в рекомендованное время, что достоверно чаще, чем в 3-й группе (8,9%, p<0,01).

Несмотря на статистическую разницу между всеми группами 48,3% больных 1-й группы и 40,9% из 2-й сообщили, что выполняют врачебные рекомендации частично, 51,7% и 65,9% редко, но все же забывают принимать лекарства, 55,2 и 63,6% периодически забывают принять их вовремя, 20,7 и 18,2% редко, но самостоятельно убавляют дозу препаратов.

Среди обследованных больных лишь у 12,6% не диагностировались развернутые психопатологические синдромы. В 67,5% случаев выявлялись невротические, связанные со стрессом, и соматоформные нарушения, расстройства личности обнаруживались в 53,6% наблюдений, аффективные

и когнитивные расстройства — соответственно в 45,7 и 31,8% (табл. 4).

Из приведенной таблицы видно, что во всех 3 группах широко распространены аффективные расстройства, которые в основном представлены депрессивными нарушениями.

Среди невротических, связанных со стрессом и соматоформных нарушений у пациентов 1-й группы преобладали генерализованное тревожное расстройство (34,5%), специфические фобии (24,1%), ипохондрическое расстройство (20,7%), социальные фобии (17,2%), паническое состояние (13,8%). У пациентов во 2-й группе среди невротических, связанных со стрессом и соматоформных нарушений чаще встречались генерализованное тревожное расстройство (47,7%), специфические фобии (27,3%), ипохондрическое расстройство (27,3%), паническое состояние (25,0%) и соматоформные болевые нарушения (18,2%). В 3-й группе больных также часто встречались генерализованное тревожное расстройство (41,0%), паническое состояние (25,6%), специфические фобии (21,8%), ипохондрическое

расстройство (19,2%), обсессивно-компульсивные нарушения (16,7%).

У 27,6% больных 1-й группы диагностировалось ананкастное расстройство личности, у 10,3% — истерическое расстройство и у 10,3% — шизотипическое расстройство личности. Во 2-й группе наиболее часто выявляли ананкастное расстройство (45,5%), шизотипическое расстройство (18,2%), параноидное (15,9%) и истерическое (13,6%) расстройства личности. В 3-й группе на первый план выступали шизотипическое (26,9%), ананкастное (17,9%), параноидное (16,7%) расстройства, расстройство типа зависимой личности (16,7%).

При сравнительном анализе обнаружено, что среди пациентов из группы риска и некомплаентных больных достоверно чаще, чем у комплаентных, диагностировалось параноидное расстройство личности (p<0,05), которое характеризовалось подозрительностью пациента к находящимся рядом с ним лицам, недоверчивостью из-за страха, что информация будет использоваться против него, поисками скрытого смысла в высказываниях окружающих и т. д. Также было выявлено, что среди лиц из группы риска по сравнению с некомплаентными достоверно чаще обнаруживалось ананкастное расстройство (p<0,05), характеризующееся упрямством, стремлением идеально выполнить задание, мешающим закончить работу, излишней добросовестностью, перфекционизмом, чрезмерным стремлением к планированию и порядку, нежеланием делить ответственность с другими, упорным достижением результатов во всем (23,8%), скупостью к себе и окружающим.

Выводы

Среди больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (СРК, ГЭРБ, ЯБ Ж и ДПК)

Список литературы

1. Ривкин А.Д., Бронштейн А.С., Лишанский А.Д. Медицинский толковый словарь. М.: Медпрактика, 2005; 296 с.  
1. Rivkin A.D., Bronshteyn A.S., Lishansky A.D. Medical explanatory dictionary. M.: Medpraktika, 2005: 296 p.  
2. Наумова Е.А. Определяющие факторы и методы улучшения приверженности пациентов к лечению сердечно-сосудистых заболеваний: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Саратов, 2007; 42 с.  
2. Naumova Ye.A. Determining factors and methods of treatment compliance improvement of patients with cardio-vascular diseases: Author's abstract MD degree thesis. Saratov, 2007; 42 p.  
3. Port K., Palm K., Viigimaa M. Self-reported compliance of patients receiving antihypertensive treatment: use of a telemonitoring home care system. J Telemed Telecare 2003; 9(1):65-6.  
4. Okuno J. Is cognitive impairment a risk factor for poor compliance among Japanese elderly in the community? Eur J Clin Pharmacol 2001; 57(8):589-94.  
5. Servellen G., et al. Individual and system level factors associated with treatment nonadherence in human immu-

ноdeficiency virus infected men and women. AIDS Patient Care STDS 2002; 16:269-81.

Негативное влияние на комплаентность оказывали следующие социально-психологические факторы: конфликтные отношения в собственной семье, неконструктивная модель детско-родительских отношений, трудовая занятость, отсутствие высшего образования, возраст от 40 до 49 лет.

Факторы, связанные с пациентом и с заболеванием (наличие жалоб, многократные госпитализации в разные стационары, смена лечащего врача из-за разногласий по поводу диагноза и лечения, длительность заболевания более 2 лет, недостаточная информированность о своем заболевании и назначенных лекарственных средствах) являлись предикторами низкой приверженности к терапии.

Наиболее часто у больных с патологией ЖКТ встречались следующие психопатологические нарушения: депрессивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, специфические фобии, паническое состояние, шизотипическое и ананкастное расстройства личности, ипохондрическое расстройство и легкие когнитивные отклонения. Наличие параноидного и ананкастного расстройств сопутствовали низкой степени приверженности к лечению.

Результаты обследования выявили сложность терапевтического процесса у пациентов с патологией ЖКТ. Некомплаентные больные нуждаются в комплексном подходе — наблюдении у врачей (гастроэнтеролога, психиатра), а также в длительной психотерапии, направленной на повышение приверженности к лечению.

6. Stilley C., et al. Psychological and cognitive function: predictors of adherence with cholesterol lowering treatment. Ann Behav Med 2004; 27(2):117-24.  
7. Тихонов С.В. Предикторы низкой приверженности лечению у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова 2013; 20(3):79-81.  
7. Tikhonov S.V. Predictors of low treatment compliance in patients with gastroesophageal reflux disease. Bulletin of Saint Petersburg state Pavlov medical university, 2013; 20(3):79-81.  
8. Hill M., Houston N. Adherence to antihypertensive therapy. Chapter 2005; 131:390-2.  
9. Pang S.K., Ip W.Y., Chang A.M. Psychosocial correlates of fluid compliance among Chinese haemodialysis patients. J Adv Nurs 2001; 35(5):691-8.  
10. Кремлева О.В. Проблемы некомплаентности в соматической клинике, тактика преодоления [Электронный ресурс]. Медицинская психология в России: электрон. науч. журн 2013; 4:21. Режим доступа: <http://mprj.ru>  
10. Kremleva O.V. The problem of non-compliance in somatic hospital, treatment approach [electronic media].

Medical psychology in Russia: WWW scientific journal 2013; 4:21. mode of access: <http://mprj.ru>

11. Положий Б.С., Чуркин А.А. Этнокультуральные особенности распространенности, формирования, клиники и профилактики основных форм психических расстройств. М., 2001:25 с.

11. Polozhy B.S., Churkin A.A. Ethnocultural pages of prevalence, development, clinical presentation and prevention of main forms of mental disorders. М., 2001: 25 p.

12. Классификация болезней в психиатрии и наркологии: Пособие для врачей / Под ред. М.М. Милевского. М.: Изд-во «Триада-Х», 2003:184 с.

12. Classification of diseases in psychiatry and narcology: manual for doctors/ Ed. M.M.Milevsky. М.: Publishing house «Triada-Kh», 2003: 184 p.

13. Douglas A., Drossman D.A., Dumitrascu F. Rome III: New Standard for Functional Gastrointestinal Disorders. J Gastrointestin Liver Dis 2006; 15(3):307-12.

14. Vakil N., et al. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006; 101:1900-20.

15. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь (современные представления о патогенезе, диагностике, лечении). М.: Медицина, 1987:285 с.

15. Vasilenko V.H., Grebenev A.L., Sheptulin A.A. Peptic ulcer: state-of-the-art in pathogenesis, diagnostics, treatment. М.: Medicine, 1987: 285 p.

16. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. Med Care 1986; 2:67-73.

17. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STAUISTICA. М.: МедиаСфера, 2006:312 с.

17. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of STAUISTICA software bundle. М.: MediaSfera, 2006: 312 p.

# Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с железодефицитной анемией: особенности комплексного подхода к терапии

И.В. Маев, С.А. Кочетов

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

## Clinical significance of Helicobacter pylori infection in iron-deficiency anemia: features of comprehensive treatment approach

I.V. Mayev, S.A.Kochetov

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

**Цель исследования.** Изучить патогенетическое и клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* у больных железодефицитной анемией (ЖДА). Дать рекомендации по диагностике и терапевтическому ведению данной категории пациентов с учетом их индивидуальных особенностей.

**Материал и методы.** Обследовано 120 пациентов разного возраста (от 18 до 70 лет), инфицированных *H. pylori*, которые в последующем были разделены на две группы. В основную группу вошли 70 человек, инфицированных *H. pylori* и страдающих хронической железодефицитной анемией неясной этиологии. Больные данной группы были рандомизированы в две однородные подгруппы (по степени тяжести анемии и выраженности нарушений обмена железа). Пациентам подгруппы 1а проводился 10-дневный курс эрадикационной терапии (по 2 раза в день амоксицилин 1000 мг, кларитромицин 500 мг; эзомепразол 20 мг), после завершения которого назначался курс лечения препаратом 2-валентного железа в сочетании с аскорбиновой

**Aim of investigation.** To study pathogenic and clinical role of Helicobacter pylori infection at iron-deficiency anemia (IDA). To present the diagnostic and treatment guidelines for these patients taking into account their specific requirements.

**Material and methods.** Overall 120 *H. pylori*-positive patients of different age (from 18 to 70 years), which were subdivided into two groups were studied. The main group included 70 *H. pylori*-positive patients with chronic iron-deficiency anemia of unknown etiology. Patients of this group have been randomized in two homogeneous subgroups (according to severity of anemia). Patients of the subgroup 1a underwent eradication therapy for 10 days (amoxicillin 1000 mg b.i.d., clarithromycin 500 mg b.i.d.; esomeprazole 20 mg b.i.d.) followed by the course of treatment by ferrous iron combined to ascorbic acid. Subgroup 1b patients received only iron supplementation therapy. The group of comparison included 50 *H. pylori*-positive patients without coexistent iron deficiency who received the first line eradication therapy for 10 days as well.

**Маев Игорь Вениаминович** — проректор по учебной работе МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ

**Mayev Igor V** — MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Science, head of the chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, honored doctor of the Russian Federation, honored worker of science of the Russian Federation

**Кочетов Сергей Алексеевич** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Kochetov Sergey A** — post-graduate student, chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow state University of Medicine and Dentistry

кислотой. Пациенты подгруппы 1б получали лечение только препаратами железа. В группу сравнения включены 50 больных, инфицированных *H. pylori* без сопутствующего железодефицита, которым также назначался 10-дневный курс эрадикационной терапии первой линии.

Инфицированность *H. pylori* и контроль эрадикации определялись с помощью дыхательного карба-мид-теста с использованием системы Хелик-тест. Эффективность коррекции ЖДА оценивалась путем мониторингирования уровня гемоглобина, цветового показателя, *общей железосвязывающей способности крови* (ОЖССК), показателей ферритина и сывороточного железа.

**Результаты.** Пациенты наблюдались в динамике на 14, 28 и 56-е сутки лечения. Средние лабораторные показатели до начала лечения в подгруппе 1а составили: Hb 88,5 г/л, эр.  $3,0 \times 10^{12}$ /л, ЦП 0,74, сыв. железо 6,7 мкмоль/л, ОЖССК 89,4 мкмоль/л, степень насыщения трансферрина 9,3%, ферритин 10,1 мкг/л; в подгруппе 1б соответственно 89,6 г/л,  $3,1 \times 10^{12}$ /л, 0,75; 7,3 мкмоль/л, 88,6 мкмоль/л, 9,8%, 10,8 мкг/л. При оценке данных показателей через 28 дней после начала лечения препаратами железа наблюдалась положительная динамика, более выраженная у пациентов подгруппы 1а: Hb 117,8 г/л, эр.  $3,9 \times 10^{12}$ /л, ЦП 0,83, сыв. железо 17,7 мкмоль/л, ОЖССК 74,4 мкмоль/л, степень насыщения трансферрина 20,8%, ферритин 20,7 мкг/л; у пациентов подгруппы 1б соответственно 104,2 г/л,  $3,6 \times 10^{12}$ /л, 0,81, 12,6 мкмоль/л, 79,2 мкмоль/л, 16,6%, 17,9 мкг/л. Также можно отметить, что субъективные симптомы анемии были купированы несколько быстрее, чем лабораторные показатели, особенно у пациентов подгруппы 1а. К 56-му дню терапии все больные достигли целевых значений Hb, соответствующих нормальному уровню.

**Выводы.** Проведение эрадикационной терапии у лиц, страдающих хронической железодефицитной анемией, позволяет достичь более быстрого ответа на лечение пероральными препаратами железа, что подтверждается как лабораторными показателями, так и объективными данными, а также более быстрым купированием основных жалоб и клинических проявлений. Опираясь на положения Маастрихтского консенсуса IV, всем пациентам с идиопатической железодефицитной анемией неясной этиологии после выявления *H. pylori* рекомендовано проведение антигеликобактерной терапии до начала лечения препаратами железа.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, *Helicobacter pylori*, Маастрихт IV, эрадикационная терапия.

Presence of *H. pylori* infection and eradication control were carried out by urea breath test (Helic-test system). Efficacy of IDA treatment was evaluated by hemoglobin level, RBC color index, *total iron-binding capacity* (TIBC), serum ferritin and iron levels.

**Results.** Patients were monitored with examination on the 14th, 28th and 56th days of treatment. Mean laboratory scores prior to onset of treatment in the subgroup 1a were: Hb 88,5 g/l, RBC  $3,0 \times 10^{12}$ , RBC color index 0,74, serum iron 6,7  $\mu\text{mol/l}$ , TIBC 89,4  $\mu\text{mol/l}$ , transferrin saturation rate 9,3 %, ferritin 10,1  $\mu\text{g/l}$ ; in the subgroup 1b: 89,6 g/l,  $3,1 \times 10^{12}$ , 0,75; 7,3  $\mu\text{mol/l}$ , 88,6  $\mu\text{mol/l}$ , 9,8%, 10,8  $\mu\text{g/l}$ . At control examination in 28 days after iron supplementation onset positive changes were observed, that were more prominent in the subgroup 1a: Hb 117,8 g/l, RBC  $3,9 \times 10^{12}$ , RBC color index 0,83, serum iron 17,7  $\mu\text{mol/l}$ , TIBC 74,4  $\mu\text{mol/l}$ , transferrin saturation percent 20,8 %, ferritin of 20,7  $\mu\text{g/l}$ ; in the subgroup 1b: 104,2 g/l,  $3,6 \times 10^{12}$ , 0,81, 12,6  $\mu\text{mol/l}$ , 79,2  $\mu\text{mol/l}$ , 16,6 %, 17,9  $\mu\text{g/l}$  respectively. Is also noticed that regression of anemia symptoms was more rapid than improvement of the laboratory scores especially in subgroup 1A patients. To 56<sup>th</sup> day of treatment all patients have reached target hemoglobin levels, that corresponded to a normal range.

**Conclusions.** Eradication therapy in patients with iron deficiency anemia, allows to achieve improvement of both physical signs and the laboratory scores in shorter terms, as well as more rapid symptom relief. According to Maastricht IV consensus statements, all *H. pylori*-positive patients with idiopathic iron deficiency anemia require eradication therapy before onset of iron supplementation.

**Key words:** iron deficiency anemia, *Helicobacter pylori*, Maastricht IV, eradication therapy.

На начало XXI века *Helicobacter pylori* относится к наиболее распространенным хроническим инфекциям, в нашей стране инфицированность взрослого населения превышает 80% [1]. При этом геликобактериоз относят к так называемой медленной инфекции, что обусловлено длительным, практически пожизненным,

персистированием возбудителя в организме человека.

В настоящий момент данная инфекция рассматривается как важный этиопатогенетический компонент целого ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

(ДПК), аденокарцинома, MALT-лимфома желудка [2]. Не стоит забывать и тот факт, что этот вид микроорганизма относится к канцерогенам первого порядка [3].

В последнее время появляется все больше исследований, демонстрирующих возможную прямую или опосредованную связь между *H. pylori* и формированием некоторых внегастральных заболеваний. В частности, все чаще указывается на ассоциацию инфекции *H. pylori* с идиопатической железодефицитной анемией (ЖДА) и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Не случайно, согласно рекомендациям Маастрихта IV, показано проведение эрадикационной терапии всем пациентам, страдающим хронической ЖДА неясной этиологии, после получения у них положительных результатов тестов на *H. pylori* (уровень доказательности — 1а; степень рекомендаций — А) [4].

Не вызывает сомнений, что патогенетической основой лечения ЖДА служат препараты железа, однако у пациентов, страдающих этой патологией в ассоциации с *H. pylori*, использование монотерапии препаратами железа нередко является недостаточным [5].

К сожалению, механизмы взаимоотношения ЖДА и инфекции *H. pylori* во многом остаются еще не ясными. Ряд исследователей предполагает, что для роста и пролиферации *H. pylori* требуется железо организма хозяина, а некоторые штаммы (особенно CagA) обладают специфической особенностью нарушать метаболизм железа путем связывания его со своей наружной мембраной [6].

*H. pylori*, как и другие грамотрицательные бактерии, относится к тому вирулентному агенту, который поглощает и использует для своей жизнедеятельности значительное количество железа [7]. При этом у *H. pylori*-позитивных больных имеется более низкий уровень сывороточного ферритина и железа, чем у *H. pylori*-негативных [8], причем у пациентов с атрофическим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, данные показатели «железного» статуса бывают наиболее низкими [9]. Наличие *H. pylori*-инфекции в сочетании с ЖДА чаще сопровождается поражением всей слизистой оболочки желудка и развитием пангастрита [7]. Назначение таким пациентам классической терапии препаратами железа способствует нормализации лабораторных показателей крови, однако ее прекращение приводит к регрессированию анемии [10].

Учитывая недостаточную изученность механизмов взаимоотношения железодефицитной анемии и инфекции *H. pylori*, актуальным представляется проведение всестороннего исследования, посвященного анализу данной патологии, а также внедрению новых схем лечения таких больных на основе современных рекомендаций Маастрихта IV.

**Цель** исследования — изучить патогенетическое и клиническое значение инфекции *H. pylori* у больных железодефицитной анемией. Дать рекомендации по диагностике и терапевтическому ведению пациентов данной категории с учетом их индивидуальных особенностей.

## Материал и методы исследования

Для реализации вышеизложенной цели нами обследовано 120 пациентов разного возраста (от 18 до 70 лет), инфицированных *H. pylori*, которые в последующем были разделены на две группы. В основную (1-ю) группу вошли 70 больных с идиопатической ЖДА, ассоциированной с контаминацией *слизистой оболочки* (СО) желудка *H. pylori*. В свою очередь, в зависимости от проводимой терапии пациенты основной группы методом случайной выборки были разделены на две однородные подгруппы по степени тяжести анемии и выраженности нарушений обмена железа:

- подгруппа 1а — 35 пациентов, получавших эрадикационную терапию — по 2 раза в день амоксицилин 1000 мг, кларитромицин 500 мг, эзомепразол 20 мг на протяжении 10 дней (согласно рекомендациям Маастрихта IV). Кроме того, по завершении курса антигеликобактерной терапии им назначались препараты 2-валентного железа в сочетании с аскорбиновой кислотой;

- подгруппа 1б — 35 пациентов, получавших только препараты 2-валентного железа в сочетании с аскорбиновой кислотой.

Контрольная (2-я) группа состояла из 50 пациентов, инфицированных *H. pylori*, получавших указанную выше эрадикационную терапию.

Для постановки диагноза использовались традиционные методы клинического обследования (анализ жалоб, сбор анамнеза, данные общего осмотра), методы лабораторной диагностики (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови с изучением показателей, характеризующих обмен железа — сывороточное железо, общая железосвязывающая способность, степень насыщения трансферрина, ферритин; проводилась электрокардиография, копрологическое исследование кала. Кроме этого, применялись специализированные инструментальные методы — *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, дыхательный уреазный карбамид-тест с использованием системы Хелик-тест для верификации *H. pylori*. Все пациентки, принимавшие участие в исследовании, в обязательном порядке проходили осмотр у гинеколога.

Обследование больных проводилось в первые 2–3 дня с момента обращения до назначения лечения и после его завершения. В первый день пациенту предоставлялась полная информация о пред-

стоящих исследованиях, после чего подписывалось информированное согласие на их проведение.

До начала и по окончании терапии у всех больных оценивали основные жалобы гастроэнтерологического характера, а также жалобы, связанные с дефицитом железа. Для проведения статистического анализа при определении выраженности клинических симптомов использовали субъективные балльные рейтинговые шкалы со стандартизованными критериями по каждому симптому. Эффективность коррекции ЖДА оценивали путем мониторингирования уровней гемоглобина, эритроцитов, значений цветового показателя, сывороточного железа, ОЖССК, ферритина, степени насыщения трансферрина.

Об эффективности проводимой терапии судили по следующим показателям:

- 1) динамика жалоб пациента и объективных проявлений заболевания;
- 2) динамика основных лабораторных параметров крови (общий, биохимический анализы) — для пациентов основной группы;
- 3) состояние СО желудка и ДПК, эффективность заживления выявленных дефектов по результатам эндоскопии;
- 4) эффективность эрадикации *H. pylori* по данным быстрого уреазного дыхательного теста;
- 5) динамика показателей качества жизни (психического и физического компонентов здоровья) по данным опросника SF-36;
- 6) переносимость проводимой терапии, выявление возможных побочных реакций.

Статистический анализ осуществлялся при использовании программы Statistica® 8.0 (StatSoft, США) с помощью непараметрических и параметрических критериев. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Результаты исследования и их обсуждение

На основании анализа характера жалоб выявлено, что в основной группе причиной первичного обращения большинства пациентов (64,3%) стали состояния, обусловленные ЖДА. Основную часть таких больных составили женщины в возрасте до 49 лет, с длительностью хронической анемии (по данным анамнеза) от 2 до 10 лет, как правило, рефрактерной к пероральному приему препаратов железа. Большинство пациентов, страдающих ЖДА, отмечали, что принимали указанные препараты в среднем курсами от 1 до 2 месяцев около 2–3 раз в год. На фоне прекращения приема наблюдались постепенное регрессирование симптоматики ЖДА и изменение лабораторных показателей крови.

В 22,8% случаев причиной обращения послужили жалобы гастроэнтерологического характера, связанные с различными заболеваниями органов

желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с *H. pylori* инфекцией (хронический гастрит, дуоденит, рефлюкс-эзофагит и пр.).

Оставшиеся 12,9% пациентов жалоб на момент включения в исследование активно не предъявляли, препараты железа до этого не принимали, признаки ЖДА были выявлены у них впервые.

Длительность гастроэнтерологического анамнеза, обусловленного гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *H. pylori*, в основной группе составила от нескольких дней до 10 лет. В группе сравнения пациенты страдали геликобактериозом от момента выявления изменений СО желудка до верификации *H. pylori* и начала эрадикационной терапии меньше времени — в пределах от нескольких дней до 20 лет.

Особое внимание отводилось выявлению так называемых «симптомов тревоги», при появлении которых пациентам проводилось дополнительное углубленное обследование.

В исследование не включались лица с тяжелой сопутствующей гастроэнтерологической патологией или осложнениями заболеваний органов пищеварения, органическими поражениями (опухоли, дивертикулез), с заболеваниями, сопровождающимися обильной кровопотерей, являющейся причиной постгеморрагической анемии (желудочно-кишечные кровотечения, менометрорагии и др.), а также больные с другой сопутствующей патологией (декомпенсация заболеваний сердечно-сосудистой системы, патология легких с признаками дыхательной недостаточности, хроническая почечная недостаточность, хронические гепатиты различной этиологии, хроническая печеночная недостаточность), пациенты с выраженными психическими расстройствами.

Преимущественной жалобой гастроэнтерологического характера, заставлявшей больных обращаться за медицинской помощью, был болевой абдоминальный синдром, более часто встречавшийся у пациентов группы сравнения: по данным табл. 1 (до лечения) — 84,0% в группе 2, 65,7% в подгруппе 1а. В основной группе ведущими были проявления синдрома желудочно-кишечной диспепсии, прежде всего чувство раннего насыщения/переполнения в эпигастральной области (54,3% подгруппа 1а; 38,0% группа 2) и метеоризм (62,8% подгруппа 1а; 48,0% группа 2). Наличие изжоги и отрыжки как проявления гастроэзофагеальной регургитации отмечалось в среднем на уровне 17,1–20,0% и 20,0–24,0% соответственно.

При изучении проявлений проявлений сидеропенического и анемического синдромов обращает внимание, в целом, схожесть и однородность жалоб пациентов из двух подгрупп (табл. 2, до лечения).

После анализа полученных лабораторных показателей особое внимание уделялось рандомизации

Таблица 1  
Частота регистрации (%) основных субъективных гастроэнтерологических симптомов до начала терапии, на 7-й и 21-й день лечения

| Показатель                        | Подгруппа 1а |          |           | Группа 2   |          |           |
|-----------------------------------|--------------|----------|-----------|------------|----------|-----------|
|                                   | До лечения   | 7-й день | 21-й день | До лечения | 7-й день | 21-й день |
| Болевой абдоминальный синдром     | 65,7         | 10,3     | 0         | 84,0       | 14,6     | 0         |
| Чувство тяжести/раннего насыщения | 54,3         | 20,0     | 8,6       | 38,0       | 8,0      | 0         |
| Изжога                            | 17,1         | 2,9      | 0         | 20,0       | 4,0      | 0         |
| Отрыжка                           | 20,0         | 5,7      | 0         | 24,0       | 8,0      | 0         |
| Тошнота                           | 11,4         | 5,7      | 0         | 12,0       | 4,0      | 0         |
| Метеоризм                         | 62,8         | 48,6     | 22,8      | 48,0       | 28,0     | 18,0      |
| Запор                             | 37,4         | 28,6     | 11,4      | 22,0       | 16,0     | 2,0       |
| Неустойчивость стула              | 20,0         | 17,1     | 8,6       | 12,0       | 8,0      | 4,0       |
| Снижение аппетита                 | 11,4         | 5,7      | 0         | 12,0       | 4,0      | 0         |

Таблица 2  
Динамика объективных проявлений анемического и сидеропенического синдромов на фоне проводимого лечения у пациентов с ЖДА, %

| Показатель                                       | Подгруппа 1а |          |           |           | Подгруппа 1б |          |           |           |
|--------------------------------------------------|--------------|----------|-----------|-----------|--------------|----------|-----------|-----------|
|                                                  | До лечения   | 7-й день | 14-й день | 28-й день | До лечения   | 7-й день | 14-й день | 28-й день |
| Бледность кожи и слизистых                       | 85,7         | 40,0     | 8,6       | 0         | 77,1         | 57,1     | 20,0      | 0         |
| Тахикардия, систолический шум на верхушке сердца | 42,8         | 42,8     | 34,3      | 5,7       | 48,6         | 48,6     | 34,3      | 14,3      |
| Сухость кожных покровов                          | 51,4         | 37,1     | 14,3      | 0         | 54,3         | 48,6     | 22,9      | 0         |
| Ломкость ногтей                                  | 20,0         | 20,0     | 20,0      | 0         | 25,7         | 25,7     | 25,7      | 5,7       |
| Койлонихии                                       | 8,6          | 8,6      | 8,6       | 0         | 5,7          | 5,7      | 5,7       | 2,8       |
| Сухость, выпадение волос                         | 34,3         | 34,3     | 34,3      | 0         | 34,3         | 34,3     | 34,3      | 11,4      |
| Заеды, стоматит, глоссит                         | 8,6          | 8,6      | 2,8       | 0         | 14,3         | 14,3     | 5,7       | 0         |

пациентов с целью формирования двух однородных подгрупп по степени тяжести анемии и выраженности нарушений обмена железа (табл. 3, до лечения). В крови всех обследованных больных отмечались изменения, характерные для ЖДА: микроцитоз эритроцитов, анизохромия, наличие как гипо-, так и нормохромных эритроцитов, а также пойкилоцитоз. В процессе анализа полученных лабораторных данных ЖДА средней степени тяжести (по А.А.Митереву Нб 70–90 г/л) была выявлена у 6 пациентов подгруппы 1а и 7 пациентов подгруппы 1б, у всех остальных определялась анемия легкой степени тяжести.

Комплексная оценка эндоскопической картины (табл. 4) выявила присутствие как общих для обеих групп признаков поражения СО желудка, так и определенных различий, которые частично могут объяснить некоторые названные выше особенности клинической картины. В частности, четко отмечается взаимосвязь между выраженностью воспалительно-атрофических изменений слизистой оболочки, с одной стороны, и данными анамнеза заболевания, с другой.

У пациентов подгруппы 1а чаще выявлялись атрофические изменения СО желудка и явления пангастрита (42,9% и 40,0%), в группе сравнения данные изменения встречались реже (16,0%), зато преобладали эрозивно-язвенные повреждения слизистой (22,0 и 8,0%). Косвенно это может свидетельствовать о достаточно длительном персистировании *H. pylori* на СО желудка у пациентов подгруппы 1а.

После анализа полученных данных больным подгруппы 1а и группы 2 проводился описанный выше курс тройной эрадикационной терапии первой линии, после его завершения в подгруппе 1а назначался комбинированный прием препарата железа с аскорбиновой кислотой, дозы и длительность лечения определялись с учетом степени тяжести выраженности ЖДА. Пациентам подгруппы 1б назначалась монотерапия препаратом железа в сочетании с аскорбиновой кислотой.

В последующем для определения эффективности проводимого лечения оценивали динамику клинических данных (ощущение пациентом интенсивности болевого, диспептического синдромов,

Таблица 3

Динамика основных лабораторных показателей на фоне проводимой терапии у пациентов подгрупп 1а и 1б

| Показатель                        | Подгруппа 1а |           |           | Подгруппа 1б |           |           |
|-----------------------------------|--------------|-----------|-----------|--------------|-----------|-----------|
|                                   | До лечения   | 28-й день | 56-й день | До лечения   | 28-й день | 56-й день |
| Гемоглобин, г/л                   | 88,5         | 117,8     | 132,6     | 89,6         | 105,2     | 126,4     |
| Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л  | 3,0          | 3,9       | 4,4       | 3,1          | 3,6       | 4,1       |
| Цветовой показатель               | 0,74         | 0,85      | 1,0       | 0,75         | 0,81      | 0,95      |
| Сывороточное железо, мкмоль/л     | 6,7          | 17,7      | —         | 7,3          | 12,6      | —         |
| ОЖССК, мкмоль/л                   | 89,4         | 74,4      | —         | 88,6         | 79,2      | —         |
| Степень насыщения трансферрина, % | 9,3          | 20,8      | —         | 9,8          | 16,6      | —         |
| Ферритин, мкг/л                   | 10,1         | 20,7      | —         | 10,8         | 17,9      | —         |

Таблица 4

Сравнительная характеристика эндоскопической картины у обследованных больных, %

| Показатель                 | Основная группа |              | Группа сравнения |
|----------------------------|-----------------|--------------|------------------|
|                            | подгруппа 1а    | подгруппа 1б |                  |
| Гастродуоденит:            |                 |              |                  |
| поверхностный              | 45,7            | 65,7         | 62               |
| эрозивный                  | 11,4            | 0            | 22               |
| атрофический               | 42,9            | 34,3         | 16               |
| Локализация:               |                 |              |                  |
| антральный                 | 60,0            | 71,4         | 84               |
| пангастрит                 | 40,0            | 28,6         | 16               |
| Рефлюкс-эзофагит 1 степени | 25,7            | 17,1         | 16               |
| Язвенная болезнь ДПК       | 0               | 0            | 8                |

синдромов железодефицита (анемического/сидеропенического), а также динамику основных лабораторных и инструментальных данных (общий анализ крови на 28-й и 56-й день после начала лечения; биохимические показатели на 28-й день; контроль эндоскопической картины на 21-й день после завершения эрадикационной терапии, эффективность эрадикации *H. pylori* по данным дыхательного карбамид-теста.

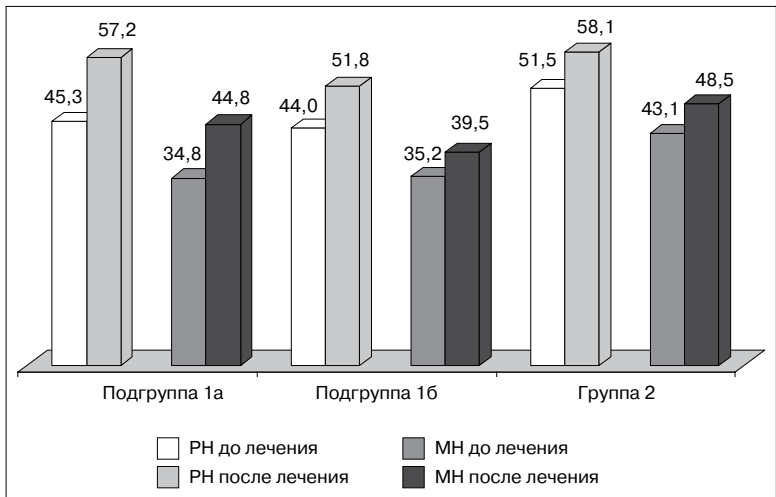
В целом, анализ гастроэнтерологических симптомов на 7-й и 21-й день после начала эрадикационной терапии не выявил существенных различий между пациентами обеих групп (см. табл. 1).

На фоне проводимой эрадикации основные субъективные гастроэнтерологические симптомы у большинства больных регрессировали уже на 7-й день лечения. Тяжесть и продолжительность болевого синдрома, коррелировали с эндоскопической картиной СО желудка. Так, дольше всего по данным ЭГДС абдоминальный болевой синдром сохранялся у больных группы 2, страдавших язвенной болезнью ДПК (4 человека), однако к 21-му дню, болевые ощущения были купированы у пациентов обеих групп. Симптомы диспепсии дольше сохра-

нялись у обследуемых основной группы, что, вероятно, связано с преобладанием у них более выраженных атрофических изменений слизистой желудка. При анализе данных симптомов к 21-му дню терапии их регрессия отмечалась у всех пациентов 2-й группы, сохранялись они лишь у 2 человек из подгруппы 1а (7,4%), при этом их выраженность по оценке больных значительно уменьшилась. Явления тошноты и снижения аппетита, наблюдаемые у пациентов до начала лечения, также были полностью купированы к 21-му дню лечения.

Анализ анемического и сидеропенического синдромов, который проводился на 14-й и 28-й день у пациентов двух подгрупп, показал, что более ранний ответ на терапию был достигнут в подгруппе прошедших предварительный курс эрадикационной терапии (см. табл. 2).

Большинство жалоб (мышечная слабость, одышка, извращения вкуса), удавалось устранить уже к 7-му дню лечения. Объективные проявления ЖДА сохранялись несколько дольше, однако их также удалось практически полностью купировать у всех больных подгруппы 1а и у большинства из подгруппы 1б. При этом более быстрый



Динамика состояния физического (РН) и психического (МН) компонентов здоровья на фоне проводимого лечения по данным опросника SF 36

эффект достигнут (в среднем в течение от 1 до 2 недель) в подгруппе пациентов, предварительно получивших эрадикационную терапию.

Для оценки коррекции железодефицита проводился контроль результатов общего анализа крови на 28-й и 56-й день, а также биохимических показателей на 28-й день от начала терапии. Проводя анализ полученных данных, можно отметить, что субъективные симптомы анемии по сравнению с коррекцией лабораторных показателей удавалось ликвидировать несколько быстрее (у отдельных пациентов подгруппы 1а уже на 10-й день лечения, подгруппы 1б к 18-му дню), особенно у прошедших предварительный курс эрадикационной терапии (см. табл. 3).

Период приема железосодержащих препаратов сопровождался достоверным ( $p < 0,05$ ) повышением уровня гемоглобина и эритроцитов. Так, на 28-й день лечения средний показатель Нб у пациентов подгруппы 1а составил 117,8 г/л (+29,3 г/л), у пациентов подгруппы 1б — 104,2 г/л (+15,6 г/л). К 56-му дню все больные достигли целевых значений Нб, соответствующих нормальному уровню. Динамика цветового показателя на 28-й и 56-й день исследования была также значимой во всех подгруппах и заключалась в его возрастании на +0,09+0,15 в подгруппе 1а и +0,06+0,014 в подгруппе 1б. При этом в подгруппе 1а целевые значения были достигнуты у большинства пациентов уже к 28-му дню терапии ( $p < 0,05$ ). Также отмечались достоверное снижение ОЖССК и повышение уровня ферритина и сывороточного железа, что говорит об увеличении содержания железа в сыворотке крови у пролеченных от геликобактериоза больных и более раннем начале его депонирования в организме ( $p < 0,05$ ). При этом у пациентов, прошедших предварительный курс антибиотикотерапии, данные показатели были выше.

При контрольной ЭГДС на 21-й день после завершения эрадикационной терапии отмечалось заживление всех язвенных и эрозивных дефектов СО желудка, у больных с язвенной болезнью ДПК в виде формирования белого рубца. Также при контрольном обследовании не было выявлено признаков выраженного гастродуоденита. Картина поверхностного воспаления СО желудка отмечалась у 13 пациентов подгруппы 1а (37,1%) и 16 пациентов группы 2 (32,0%). При этом признаки атрофического гастрита, выявленные на фоне воспалительных явлений слизистой оболочки у части больных (42,8 и 16,0% соответственно в основной и контрольной группах), какой-либо существенной динамики не претерпели.

Проведенный после эрадикационной терапии дыхательный тест позволил оценить ее эффективность, которая составила в подгруппе 1а 80,0% (28 человек) и 82,0% (41 человек) в контрольной группе.

В заключение на 56-й день терапии нами во всех группах с помощью опросника SF 36 проводился анализ динамики показателей качества жизни — физического (РН) и психического (МН) компонентов здоровья. Более существенный прирост данных показателей установлен в подгруппе 1а — РН 57,2±5,7, МН 44,8±5,1 и группе 2 — РН 58,1±6,4, МН 48,5±7,2 (различия достоверны —  $p < 0,05$ ). В подгруппе 1б также отмечалась тенденция к увеличению физического и психического компонентов здоровья, однако она была несколько слабее — РН 51,8±5,1, МН 39,5±7,3 ( $p < 0,05$ ) — см. рисунок.

В процессе терапии не было выявлено клинически значимых побочных явлений, требующих отмены назначаемых препаратов. Наиболее часто пациенты жаловались на нестабильный стул, склонность к запорам, изменение окраски кала на фоне приема препаратов железа.

### Заключение

Выполненное исследование подтверждает рекомендации экспертов Маастрихта IV, отводящих значительную роль инфекции *H. pylori* в развитии ЖДА неясной этиологии. На сегодняшний день можно с уверенностью сказать, что современный этап изучения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний диктует необходимость обязательного проведения курса предварительной эрадикационной терапии, так как применение только симптоматического лечения сопровождается лишь периодом кратковременной ремиссии и не приводит к полноценному излечению, что является

немаловажным, учитывая не только местные, но и системные проявления инфекции.

Исходя из полученных нами данных можно сделать следующие выводы.

1. Из 120 пациентов, инфицированных *H. pylori*, у 70 выявлена ЖДА, не связанная с постгеморрагическими либо алиментарными факторами. Причиной первичной обращаемости больных этой группы за медицинской помощью в 64,3% были состояния, вызванные анемией, в 22,9% — жалобы гастроэнтерологического характера, обусловленные различными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта; 12,9% пациентов жалоб не предъявляли, а признаки ЖДА были выявлены при профилактическом осмотре.

2. Основную часть больных ЖДА, ассоциированной с *H. pylori*, составляли женщины в возрасте до 49 лет, с длительностью хронической ЖДА от 2 до 10 лет, часто рефрактерной к пероральному приему препаратов железа. Большинство из них редко проходили полное всестороннее обследование, в том числе на определение *H. pylori*.

3. При эндоскопическом исследовании у пациентов с ЖДА чаще выявлялись признаки панга-

стрита и атрофических изменений СО желудка, что может свидетельствовать о более длительном персистировании у них инфекции *H. pylori*.

4. Всем пациентам с ЖДА неясной этиологии после выявления *H. pylori* рекомендовано назначение антигеликобактерной терапии до начала лечения препаратами железа. Проведение эрадикации может улучшить ответ на последующую терапию препаратами 2-валентного железа в сочетании с аскорбиновой кислотой, что подтверждается лабораторными показателями, объективными данными и более быстрым купированием жалоб и основных клинических проявлений, улучшением качества жизни. Это позволяет скорректировать проявления ЖДА при минимизации возможных побочных эффектов.

5. Наличие ЖДА в анамнезе в целом не снижает эффективность проводимой эрадикационной терапии.

6. На фоне комбинированного лечения (эрадикационная терапия + препараты железа) не выявляется клинически значимых побочных явлений, требующих досрочной отмены назначаемых лекарственных средств.

with iron deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection after the eradication of *Helicobacter pylori*. Hepatogastroenterology 2004; 51(55):313-5.

6. *Lehours P., Menard A., Dupout S., et al.* Evaluation of the association of nine *Helicobacter pylori* virulence factors with strains involved in low-grade gastric mucosa associated limphoid tissue lymphoma. Infect Immun 2004; 72:880-8.

7. *Baysoy G., Ertem D., Ademoglu E., Kotiloglu E., Keskin S., Pehlivanoglu E.* Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anemia in children with *Helicobacter pylori* infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 38(2):146-51.

8. *Ciacchi C., Sabbatini F., Cavallaro R., Castiglione F., di Bella S., Iovino P., Palumbo A., Tortora R., Amoroso D., Mazzacca G.* *Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals. Dig Liver Dis 2004; 36(7):455-60.

9. *Annibale B., Capurso G., Delle Fave G.* The stomach and iron deficiency anaemia: a forgotten link. Dig Liver Dis 2003; 35(4):288-95.

10. *Kearney D.J., Brousal A.* Treatment of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice in the United States. Dig Dis Sci 2000; 45:265-71.

# Гематологические проявления аутоиммунного гастрита

Е.А. Лосик, В.Т. Ивашкин

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## Hematological manifestations of autoimmune gastritis

Ye.A. Losik, V.T. Ivashkin

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

**Цель исследования.** Оценить наличие гематологических отклонений у пациентов с высоким титром антител к париетальным клеткам (APCA).

**Материал и методы.** В исследование включен 71 пациент с высоким титром APCA согласно результатам серологического исследования. В ходе обследования у всех больных изучены показатели клинического и биохимического анализов крови. Особое внимание уделено цветовому показателю (ЦП), среднему объему эритроцитов (MCV), среднему содержанию гемоглобина в эритроците, а также концентрации сывороточного железа и витамина В<sub>12</sub>.

**Результаты.** В целом средние показатели клинического и биохимического анализов крови у больных с APCA не выходили за рамки нормальных величин. Гематологические отклонения выявлены у 25,4% пациентов. Случаи анемии (11,3%) носили как макроцитарный, так и микроцитарный характер. Увеличение среднего объема эритроцитов и низкий уровень витамина В<sub>12</sub> обнаружили у 16,9% больных, в то время как снижение уровня гемоглобина — лишь у 25% из них.

Инфекция *H. pylori* не была выявлена у пациентов с макроцитарной анемией, однако достоверной разницы по ее распространенности у больных с различным уровнем витамина В<sub>12</sub> не обнаружена.

**Заключение.** У большинства больных с высоким титром APCA гематологических проявлений аутоим-

**Aim of investigation.** To estimate hematological disorders in patients with high titer of anti-parietal cell antibodies (APCA).

**Material and methods.** Overall 71 patient with high serum APCA titer were included in original study. At all patients scores of clinical and biochemical blood tests were investigated. The special attention was given to RBC color index (CI), mean corpuscular volume (MCV), mean hemoglobin content per cell and serum iron and vitamin B<sub>12</sub> concentration.

**Results.** The mean indices of clinical and biochemical blood tests in APCA-positive patients were within normal range. Hematological changes were revealed in 25,4% of patients. In 11,3% of the cases either macrocytic or microcytic anemia was diagnosed. Increase in mean corpuscular volume and serum cobalamin level were found out in 16,9% of the cases, while low hemoglobin level — only at 25% of them.

No *Helicobacter pylori* infection has been revealed in the patients with macrocytic anemia, however no significant difference on its prevalence in patients with different serum cobalamin level was found out.

**Conclusion.** The majority of cases with high APCA titer has no hematological signs of autoimmune gastritis. In 25,4% of patients with APCA changes in common blood count were revealed, most often — of MCV and the CI. Anemia was diagnosed in 11,3% of patients. In investigated group cobalamin deficiency was found in 16,9% of patients, iron deficiency — in 9,9% of the

Лосик Екатерина Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: kollezion@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1  
Losik Yekaterina A. — post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: kollezion@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

мунного гастрита не отмечено. У 25,4% пациентов с АРСА в клиническом анализе крови выявлены отклонения от нормы. Чаще всего это касалось MCV и ЦП. Анемия обнаружена у 11,3% больных. В изучаемой группе дефицит витамина B<sub>12</sub> встречался у 16,9% больных, недостаток железа — у 9,9%. У 75% пациентов единственным проявлением дефицита кобаламина является увеличение MCV. Дефицит железа чаще имел место у женщин.

**Ключевые слова:** антитела к париетальным клеткам, аутоиммунный гастрит, витамин B<sub>12</sub>, средний объем эритроцитов, цветовой показатель, дефицит железа.

**А**утоиммунный гастрит (АИГ) представляет собой заболевание с неизвестной этиологией и аутоиммунным механизмом развития. Изучение АИГ началось с выяснения причин пернициозной анемии. Впервые описание B<sub>12</sub>-дефицитной анемии представил в 1849 г. английский врач Т. Addison на заседании Медицинского общества Южного Лондона. Чуть позже в 1872 г. в Цюрихе М.А. Biermer, характеризуя указанную форму анемии, дал ей название «пернициозной» (от лат. *perniciosus* — гибельный, опасный) [1]. С тех пор анемия, связанная с дефицитом витамина B<sub>12</sub>, стала именоваться анемией Аддисона—Бирмера.

Кроме того, было установлено, что у пациентов с B<sub>12</sub>-дефицитной анемией развивается патология нервной системы — ощущение онемения в кистях рук, атаксия, жжение языка (L. Lichtheim, 1887). Однако лишь в 1900 г. J.R. Russel объединил все неврологические нарушения, охарактеризовав их как «подострую комбинированную дегенерацию спинного мозга» (фуникулярный миелоз).

W.B. Castle, изучая пациентов с аутоиммунным гастритом, пришел к выводу, что в печени существует некий «внешний фактор», а в желудке — «внутренний фактор», соединяясь оба фактора способствуют кроветворению. Позже выяснилось, что «внешним фактором» является витамин B<sub>12</sub> (кобаламин), а «внутренним» — белок-транспортёр этого витамина (фактор Касла). Впервые в 1900 г. морфологи К. Faber и С.Е. Bloch описали атрофические изменения в слизистой оболочке желудка у пациента с пернициозной анемией [2]. С тех пор данная форма анемии представлялась следствием патологических изменений в теле желудка.

В 1958 г. К.В. Taylor и J.A. Morton выявили в сыворотке крови у пациентов с пернициозной анемией антитела, которые блокировали соединение внутреннего и внешнего факторов, приводя тем самым к нарушению всасывания витамина B<sub>12</sub> [3]. Позже в сыворотке крови этих пациентов также были выявлены антитела к париетальным клеткам желудка [4].

cases. In 75% of patients increase in MCV was the only sign of cobalamin deficiency. Iron deficiency was more common in women.

**Key words:** antiparietal cell antibodies, autoimmune gastritis, vitamin B<sub>12</sub>, mean corpuscular volume, RBC color index, iron deficiency.

Таким образом, стало понятно, что пернициозная анемия, связанная с дефицитом витамина B<sub>12</sub>, является следствием аутоиммунного процесса, захватывающего тело желудка и обуславливающего развитие атрофических изменений в слизистой оболочке. В настоящее время в отечественной литературе принят термин «аутоиммунный гастрит», однако за рубежом широко используется термин «пернициозная анемия», под которым имеют в виду атрофический гастрит тела желудка аутоиммунной природы [5].

#### Дефицит витамина B<sub>12</sub> у пациентов с аутоиммунным гастритом

До появления симптомов дефицита кобаламина АИГ практически себя никак не проявляет [6]. Следовательно, до момента установления диагноза может пройти от 10 до 30 лет после начала заболевания [7, 8].

Витамин B<sub>12</sub> синтезируется бактериями. В печени существует депо кобаламина — около 1,5 г. Этих запасов хватает на 5–10 лет [7]. Дефицит B<sub>12</sub> встречается довольно часто, особенно среди лиц пожилого возраста, но лишь у 5–10% таких пациентов развиваются характерные клинические симптомы [9]. Типичной считается триада: макроцитарная анемия, нейропсихиатрические нарушения и глоссит [9, 10]. Однако часто даже она упускается из виду [9].

Обычный для стран Европы и США рацион содержит 3–30 мкг/сут кобаламина, рекомендованная же суточная доза для взрослых составляет 2,4 мкг/сут. Пепсин и соляная кислота в желудке расщепляют животные белки, высвобождая кобаламин из продуктов питания. Большая часть кобаламина присоединяется к R-белку, который вырабатывается клетками тела желудка.

Внутренний фактор секретируется в желудке, но его связь с кобаламином в присутствии R-протеина практически невозможна. В двенадцатиперстной кишке с помощью желчи и секрета поджелудочной железы R-протеин отделяется от кобаламина, который, в свою очередь, соединяется с внутренним фактором. Комплекс «кобаламин—

внутренний фактор» достигает дистальных отделов тонкой кишки, где взаимодействует с рецептором на поверхности энтероцитов (кубилином), и витамин B<sub>12</sub> попадает в клетку. Альтернативный путь не зависит от внутреннего фактора: около 1–5% кобаламина всасывается путем пассивной диффузии (рис. 1).

Далее кобаламин присоединяется к транспортным белкам — транскобаламинам I, II и III. Транскобаламин II составляет лишь 10% от транскобаламинов, однако выполняет очень важную роль — переносит кобаламин к клеткам. Путем эндоцитоза клетка поглощает комплекс «транскобаламин II—кобаламин», далее высвобождается собственно кобаламин и превращается в две формы — метилкобаламин и аденозилкобаламин [11].

Метилкобаламин является кофактором метионинсинтазы, которая обеспечивает превращение гомоцистеина в метионин в цитозоли клеток. Недостаток метилкобаламина приводит к нарушению синтеза тимидина, включаемого в ДНК. В итоге клетки костного мозга утрачивают способность к нормальному созреванию. Особенно выражены нарушения со стороны красного кровяного ростка.

Мегалобластный эритропоэз характеризуется задержкой созревания ядер эритрокариоцитов и деления клеток, в то время как цитоплазма созревает нормально. В итоге клетки становятся крупными, с повышенным содержанием рибонуклеиновой кислоты по отношению к дезоксирибонуклеиновой кислоте. Измененные таким образом клетки — предшественники эритроцитов

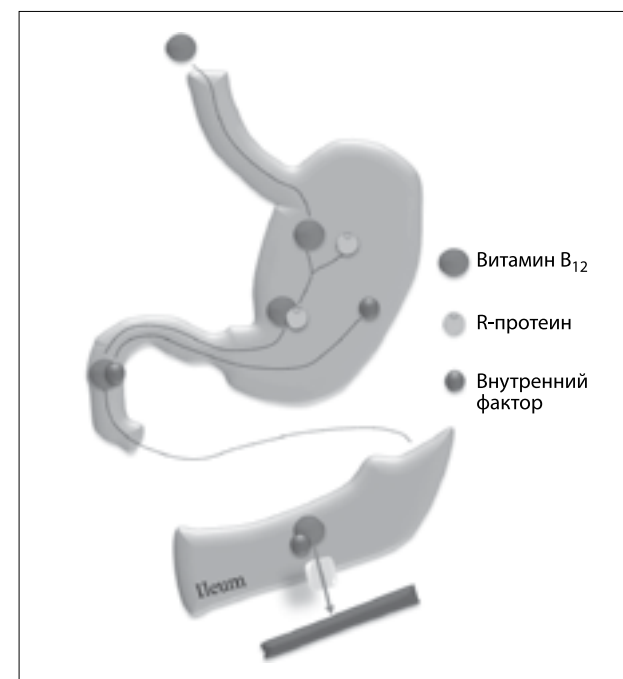


Рис. 1. Механизм всасывания витамина B<sub>12</sub>

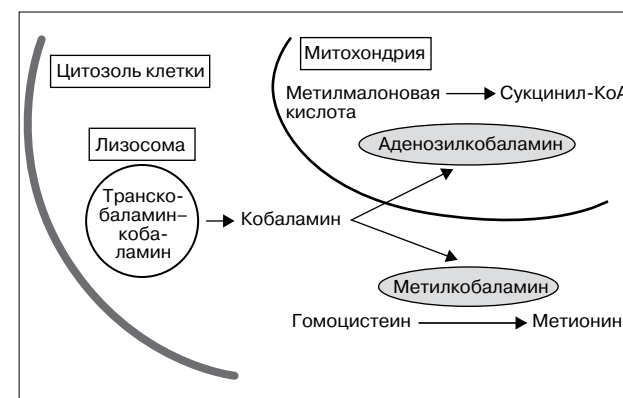


Рис. 2. Пути метаболизма витамина B<sub>12</sub>

(мегалобласты) разрушаются, большей частью прямо в костном мозге (до 50%), потому при повышенной клеточности костного мозга продукция эритроцитов в целом снижается. Это явление известно как неэффективный эритропоэз [12].

Аденозилкобаламин транспортируется в митохондрии, где вместе с метилмалонил-КоА-мутазой обеспечивает превращение метилмалоновой кислоты в сукцинил-КоА. При дефиците аденозилкобаламина происходит поражение нервных волокон (рис. 2) [13].

Жалобы пациентов при мегалобластной анемии сходны с анемиями других этиологий: слабость, быстрая утомляемость, головокружение, головные боли, шум в ушах, «летающие мушки» перед глазами, одышка и сердцебиение при физической нагрузке, сонливость в течение дня [14, 15]. Возможно и более злокачественное течение в виде эпизодов резкого снижения артериального давления и усугубления застойной сердечной недостаточности [14]. Еще в 1908 г. R.C. Cabot отметил, что прогноз пациентов с пернициозной анемией крайне неблагоприятный: после появления клинических симптомов и установления диагноза средняя продолжительность жизни составляет от 1 года до 3 лет [16]. Внешне определяется бледность кожных покровов и слизистых, однако часто встречается и легкая желтушность с лимонно-желтым оттенком [12].

В клиническом анализе крови выявляются следующие характерные черты: гиперхромия (повышение насыщения гемоглобином) и макроцитоз эритроцитов (диаметр более 10–12 мкм, объем более 95 мкм<sup>3</sup>), анизоцитоз (разная величина эритроцитов, наряду с макроцитами имеются эритроциты нормальных размеров), пойкилоцитоз (изменение формы эритроцитов). Во многих макроцитах находят остатки ядра (тельца Хауэлла—Жолли, кольца Кебота), возможно наличие базофильной пунктации (остатки рибосом) [7, 12, 17].

Кроме того, могут обнаруживаться лейкопения, гиперсегментация нейтрофилов, тромбоцитопения и панцитопения. В случае тяжелой мегалобластной анемии панцитопения встречается у 17–37%

пациентов, лейкопения у 29–45% больных [18, 19]. При отсутствии лечения анемия носит гипорегенераторный характер, т. е. количество ретикулоцитов снижено. В биохимическом анализе крови выявляются признаки гемолиза — повышение уровня лактатдегидрогеназы, непрямого билирубина, снижение гаптоглобина [7].

В настоящее время классические проявления  $B_{12}$ -дефицитной анемии встречаются редко, недостаток кобаламина выявляется на ранних этапах. Между тем есть данные о развитии метаболического дефицита витамина  $B_{12}$  при его нормальных значениях в сыворотке крови [20]. В связи с этим важно оценивать не только показатели гемоглобина, но и характеристики самих эритроцитов (объем эритроцита и насыщение его гемоглобином). Так, например, среди 28 пациентов с АИГ было выявлено 18 случаев мегалобластной анемии, а у 2 больных собственно гемоглобин снижен не был, хотя отмечался макроцитоз эритроцитов [21]. Некоторые авторы характеризуют подобное состояние как «латентная» пернициозная анемия [22]. Отсутствие макроцитоза при нехватке кобаламина может быть связано с сопутствующим недостатком железа [7, 20].

Чаще всего для диагностики дефицита витамина  $B_{12}$  используется исследование его уровня в сыворотке крови. Однако отмечено, что даже при наличии нормальных показателей сывороточного витамина  $B_{12}$  может наблюдаться клиническая картина дефицитного состояния: неврологическая симптоматика, изменения характера кроветворения. Поэтому некоторые исследователи рекомендовали рассматривать субнормальные показатели кобаламина как низкие до тех пор, пока не доказано обратное, в целях раннего распознавания пернициозной анемии [20].

**Дефицит железа у пациентов с аутоиммунным гастритом**

Желудок играет важную роль в метаболизме железа. Железо, поступающее с пищей, находится в форме гемового (10%) и негемового (90%) железа. Негемовое железо представляет собой преимущественно окисленную форму ( $Fe^{3+}$ ), которая имеет малую биодоступность из-за низкой растворимости. Для транспорта через мембрану эритроцитов двенадцатиперстной кишки необходимо железо в форме  $Fe^{2+}$ . Превращение  $Fe^{3+}$  в  $Fe^{2+}$  происходит в желудке благодаря воздействию соляной кислоты [23, 24]. В связи с этим атрофический гастрит тела желудка рассматривается как возможная причина дефицита железа [25–27].

Недостаток железа и микроцитарная анемия могут быть самостоятельным проявлением аутоиммунного гастрита [5, 28, 29]. Были проведены исследования по изучению причин недостатка железа у пациентов с анемией неясной этиологии:

на долю АИГ приходилось 20–27% [30, 31], что в 4–6 раз превышало участие целиакии в развитии дефицита железа [32]. Среди пациентов с микроцитарной анемией — преимущественно женщины предменопаузального периода [31, 32]. Стоит отметить, что у этих больных отмечается рефрактерность к терапии пероральными препаратами железа (71%) [30]. Клинически недостаток железа дополняет клинику анемии следующими симптомами: сухость, шелушение кожи, ломкость и выпадение волос, истончение, ломкость и поперечная исчерченность ногтей, койлонихии.

Однако чаще всего дефицит железа сопутствует дефициту витамина  $B_{12}$ , что подтверждается отсутствием у пациентов с недостатком кобаламина макроцитоза [15, 20]. Таким образом, железодефицитную анемию можно расценивать наиболее частым проявлением аутоиммунного гастрита.

**Цель** настоящего исследования состояла в оценке наличия гематологических отклонений у пациентов с высоким титром антител к париетальным клеткам.

**Материал и методы исследования**

В исследование был включен 71 пациент, находившийся на стационарном лечении с марта по ноябрь 2012 г. в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова. У всех больных выявлен высокий титр *антител к париетальным клеткам* (АРСА) по результатам серологического исследования. В ходе обследования изучены показатели клинического и биохимического анализов крови. Особое внимание уделялось характеристикам эритроцитов — *цветовому показателю* (ЦП), *среднему объему эритроцитов* (MCV) и *среднему содержанию гемоглобина в эритроците* (MCH), а также концентрации сывороточного железа и витамина  $B_{12}$ .

**Результаты исследования и их обсуждение**

В изучаемой группе состоял 71 пациент, медиана возраста составила 60 лет, соотношение мужчин и женщин 1:5,5.

Средние показатели клинического анализа крови не выходили за рамки нормальных значений. Медианы составили: гемоглобин 135,1 г/л, ЦП 0,93, MCV 90,4 фл, MCH 30,9 пг. Представлялось интересным оценить гематологические показатели у пациентов различных возрастных групп (табл. 1). В целом они также не выходили за пределы нормы. Однако при проведении сравнительного анализа выявлена достоверная разница по показателю MCV у больных различных возрастных групп (рис. 3).

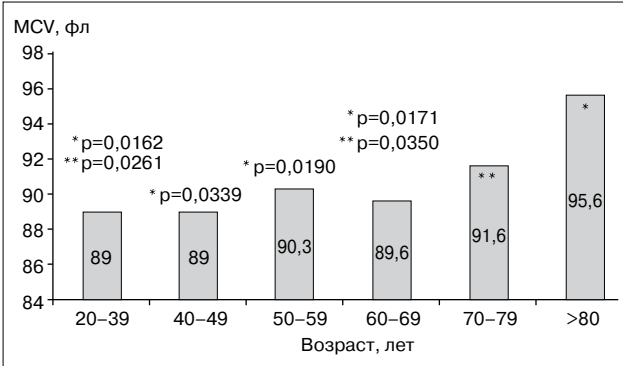


Рис. 3. Медианы показателей MCV у пациентов различных возрастных групп

При обследовании 71 пациента с АРСА анемия диагностирована у 8, что составляет 11,3%. У 4 из них она была макроцитарной (MCV более 96 фл) и гиперхромной (ЦП более 1,05, MCH более 34 пг).

Оценивая изучавшуюся группу по ЦП, выявлено следующее: у 5 (7%) больных наблюдалась гиперхромия по данному показателю, а у 9 (12,7%) — гипохромия. У лиц с высоким ЦП также отмечены высокие показатели MCV, MCH и анемия (у 4 пациентов из 5). Гендерных различий в этой группе не найдено, кроме того, все больные были старше 50 лет. Инфекция *H. pylori* у данной группы пациентов не выявлена.

В группе больных с низким ЦП отмечено преобладание женщин, а также широкий возрастной диапазон (25–69 лет). Указанная группа в целом отличается разнообразием: несмотря на низкий ЦП, не у всех пациентов выявлены низкие MCV, MCH, анемия. Инфекция *H. pylori* была обнаружена у 4 из 9 больных. Превышение MCH определялось у 6 (8,5%) человек, а у 3 (4,2%) — его снижение.

У 12 (16,9%) пациентов диагностирован макроцитоз согласно показателям MCV, а у 2 — микроцитоз. Мужчин с макроцитозом было значительно

меньше, чем женщин (1:5). Только у 4 больных из 12 наблюдалось снижение уровня гемоглобина, у 5 отмечено повышение ЦП и лишь у 6 — повышение MCH.

В целом у 25,4% пациентов с АРСА в клиническом анализе крови были выявлены отклонения от нормы.

Медиана сывороточного железа для всей группы больных с АРСА составила 17,5 мкмоль/л, медиана цианокобаламина — 432,0 пг/мл, что не выходило за рамки нормальных значений. Средние биохимические показатели у пациентов различных возрастных групп представлены в табл. 2.

Низкие показатели железа выявлены у 7 (9,9%) больных, 6 из них были женщины, медиана возраста — 57 лет. Инфекция *H. pylori* присутствовала у 57,1% обследуемых с железодефицитом и у 54,7% — без такового. Низкий уровень витамина  $B_{12}$  отмечен у 12 (16,9%) пациентов, соотношение мужчин и женщин 1:2, медиана возраста — 71 год. *H. pylori* обнаружена у 33,3% больных с недостаточностью и у 59,3% с нормальным содержанием витамина  $B_{12}$ , однако достоверной разницы по распространенности инфекции в этих двух группах не найдено ( $\chi^2$  Пирсона,  $p=0,0991$ ). Статистически значимой разницы между возрастом пациентов с низким уровнем железа и витамином  $B_{12}$  получено не было ( $p>0,05$ ).

В целом средние показатели клинического и биохимического анализов крови у больных с АРСА не выходили за рамки нормальных величин. Гематологические отклонения выявлены у 25,4% пациентов. Случаи анемии (11,3%) носили как макроцитарный, так и микроцитарный характер. Увеличение среднего объема эритроцитов и низкий уровень витамина  $B_{12}$  обнаружались у 16,9% больных, в то время как снижение содержания гемоглобина — лишь у 25% из них. Таким образом, у большинства пациентов (75%) единственным проявлением дефицита кобаламина является увеличение такого показателя, как MCV,

Таблица 1

| Медианы показателей клинического анализа крови у пациентов с АРСА различных возрастных групп, Ме (25; 75 перцентили) |                         |                                |                      |                       |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| Возраст, лет                                                                                                         | Гемоглобин, г/л         | Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | ЦП                   | MCV, фл               | MCH, пг              |
| 20–39                                                                                                                | 132,3<br>(130,1; 140,6) | 4,4<br>(4,0; 4,8)              | 0,9<br>(0,87; 0,92)  | 89,0<br>(87,5; 91,9)  | 30,2<br>(29,1; 30,9) |
| 40–49                                                                                                                | 140,5<br>(138,3; 149,0) | 4,8<br>(4,5; 4,9)              | 0,91<br>(0,86; 0,92) | 89,0<br>(88,0; 91,5)  | 30,6<br>(28,7; 30,9) |
| 50–59                                                                                                                | 135,1<br>(127,0; 144,3) | 4,4<br>(4,1; 4,7)              | 0,93<br>(0,91; 0,96) | 90,3<br>(85,7; 93,1)  | 31,1<br>(30,5; 32,2) |
| 60–69                                                                                                                | 135,3<br>(130,1; 142,7) | 4,5<br>(4,2; 4,7)              | 0,92<br>(0,87; 0,94) | 89,6<br>(88,7; 91,4)  | 30,9<br>(29,3; 31,6) |
| 70–79                                                                                                                | 132,3<br>(127,6; 139,0) | 4,3<br>(3,6; 4,6)              | 0,95<br>(0,87; 1,08) | 91,6<br>(90,2; 109,5) | 31,2<br>(29,7; 36,0) |
| >80                                                                                                                  | 141,8<br>(136,1; 146,0) | 4,4<br>(4,3; 4,4)              | 0,98<br>(0,95; 0,99) | 95,6<br>(93,9; 99,1)  | 32,6<br>(31,8; 33,0) |

Таблица 2  
Показатели железа и цианокобаламина  
у разных возрастных групп пациентов  
с АРСА, Ме (25; 75 процентиля)

| Возраст, лет | Железо, мкмоль/л     | Цианокобаламин, пг/мл   |
|--------------|----------------------|-------------------------|
| 20–39        | 19,1<br>(14,5; 24,2) | 642,0<br>(489,0; 704,0) |
| 40–49        | 21,0<br>(20,9; 35,1) | 635,0<br>(453,0; 735,0) |
| 50–59        | 17,0<br>(10,9; 20,0) | 472,6<br>(310,0; 614,0) |
| 60–69        | 15,5<br>(12,7; 20,4) | 383,0<br>(321,0; 536,0) |
| 70–79        | 17,0<br>(1,41; 19,6) | 342,0<br>(107,0; 475,0) |
| >80          | 18,3<br>(16,8; 26,5) | 242,0<br>(137,0; 346,5) |

с которым у витамина В<sub>12</sub> определяется корреляционная связь средней силы: коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ) –0,46,  $p<0,0001$ . Низкие значения ЦП выявлены у 12,7% больных, МСН – у 4,2%, МСV – у 2,8%. Дефицит железа обнаружен у 9,9% обследованных, преимущественно у женщин. Корреляционные связи между показателями клинического анализа крови

и железа были средней силы: с ЦП коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ) составил 0,28,  $p=0,0153$ , с МСV – 0,33,  $p=0,0049$ , с МСН – 0,27,  $p=0,0202$ . Инфекция *H. pylori* не была выявлена у пациентов с макроцитарной анемией, однако достоверной разницы по ее распространенности у больных с различным уровнем витамина В<sub>12</sub> не обнаружено.

Заключение

У большинства больных с высоким титром АРСА гематологических проявлений аутоиммунного гастрита нет. У 25,4% пациентов с АРСА в клиническом анализе крови выявлены отклонения от нормы. Чаще всего это касалось среднего объема эритроцитов и цветового показателя. Анемия обнаружена лишь у 11,3% больных. В изучаемой группе чаще встречался дефицит витамина В<sub>12</sub> (16,9%), чем железа (9,9%). У большинства пациентов (75%) единственным проявлением дефицита кобаламина является увеличение МСV. Недостаток железа чаще выявлялся у женщин. Инфекция *H. pylori* отсутствовала у пациентов с макроцитарной анемией, в других группах достоверной разницы по ее наличию/отсутствию не найдено.

Список литературы

1. Chanarin I. A history of pernicious anemia. Br J Haemat 2000; 111:407-41.  
2. Faber K., Bloch C.E. Ueber die pathologischen Veränderungen am Digestionstractus bei der perniciosier Anämie und über die sogenannte Darmatrophie. Ztschr f klin Med 1900; 40:98.  
3. Taylor K.B., Morton J.A. An antibody to Castle's intrinsic factor. J Path Bact 1959; 77:117.  
4. Irvine W.J., Davies S.H., Teitelbaum S., Delamore I.W., Williams A.W. The clinical and pathological significance of gastric parietal cell antibody. Ann N Y Acad Sci 1965; 124:657-91.  
5. Lahner E., Annibale B. Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view. World J Gastroenterol 2009; 15:5121-8.  
6. Irvine W.J. Clinical and pathological significance of parietal cell antibodies. Proc R Soc Med 1966; 59:695-8.  
7. Andres E., Serraj K. Optimal management of pernicious anemia. J Blood Med 2012; 3:97-103.  
8. Ye W., Nyren O. Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia. Gut 2003; 52:938-41.  
9. Lechner K., Födinger M., Grisold W., Puspök A., Sillaber C. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. New data on an old theme. Wien Klin Wochenschr 2005; 117:579-91.  
10. Oh R.C., Brown D.L. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. Am Fam Physician 2003; 67:993-4.  
11. Gisbert J.P., Gomollón F. A short review of malabsorption and anemia. World J Gastroenterol 2009; 15:4644-52.  
12. Окорок А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Диагностика болезней системы крови. М.: Мед. Литера; 2001.  
13. Окорок А.Н. Diagnostics of internal diseases. Diagnostics of hematopoietic system diseases. M.: Med. Littera; 2001.

13. Froese D.S., Gravel R.A. Genetic disorders of vitamin B<sub>12</sub> metabolism: eight complementation groups – eight genes. Expert Rev Mol Med 2010; 12:37.  
14. Beghé C., Wilson A., Ershler W.B. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. Am J Med 2004; 116:3-10.  
15. Chulilla J.A.M., Colás M.S.R., Martín M.G. Classification of anemia for gastroenterologists. World J Gastroenterol 2009; 15:4627-37.  
16. Cabot R.C. Pernicious anemia (cryptogenic). A System of Medicine. London, 1908.  
17. Andrés E., Vogel T., Federici L., Zimmer J., Ciobanu E., Kaltenbach G. Cobalamin deficiency in elderly patients: a personal view. Curr Gerontol Geriatr Res 2008:848267.  
18. Nafil H., Tazi I., Sifessalam M., Bouchtia M., Mahmal L. Clinical, biological and therapeutic profile of anemia by vitamin B<sub>12</sub> deficiency in the department of hematology of Marrakech (Morocco). Bull Soc Pathol Exot 2013; 106:83-8.  
19. Song I.C., Lee H.J., Kim H.J., Bae S.B., Lee K.T., Yang Y.J., et. al. A multicenter retrospective analysis of the clinical features of pernicious anemia in a Korean population. J Korean Med Sci 2013; 28:200-4.  
20. Carmel R. Pernicious anemia. The expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia, and macrocytosis are often lacking. Arch Intern Med 1988; 148:1712-4.  
21. Xiao S.D., Jiang S.J., Shi Y., Zhang D.Z., Hu Y.B., Liu W.Z., Yuan J.M. Pernicious anemia and type A atrophic gastritis in the Chinese. Chin Med J (Engl) 1990; 103:192-6.  
22. Alonso N., Granada M.L., Salinas I., Lucas A.M., Reverter J.L., Juncà J., Oriol A., Sanmartí A. Serum pepsinogen I: an early marker of pernicious anemia in patients with type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:5254-8.  
23. Muñoz M., Villar I., García-Erce J.A. An update on iron physiology. World J Gastroenterol 2009; 15:4617-26.

24. Wang J., Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. Biochem J 2011; 434:365-81.  
25. Bermejo F., García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. World J Gastroenterol 2009; 15:4638-43.  
26. Colacci E., Pasquali A., Severi C. Exocrine gastric secretion and gastritis: pathophysiological and clinical relationships. Clin Ter 2011; 162:19-25.  
27. Johnson-Wimbley T.D., Graham D.Y. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21<sup>st</sup> century. Ther Adv Gastroenterol 2011; 4:177-84.  
28. Воробьев С.А. Сравнительная характеристика секреторной функции желудка у больных хроническим гастритом на фоне железо- и В<sub>12</sub>-дефицитной анемии. VIII Международный Славяно-Балтийский научный форум. Санкт-Петербург, 2006.  
28. Vorobyev S.A. Comparative characteristic of secretory function of the stomach in patients with chronic gastritis on a background of iron and B<sub>12</sub>-deficiency anemia. VIII International Slavonic-Baltic scientific forum. Saint Petersburg, 2006.

29. Воробьев С.А., Соловьев В.А., Ткачев В.А. Морфологические особенности и секреторная функция желудка у больных хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с В<sub>12</sub>-дефицитной и желездефицитной анемией. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга 2007; 1:23.  
29. Vorobyev S.A., Solovyev V.A., Tkachev V.A. Morphological features and secretory function of the stomach at chronic atrophic gastritis associated with B<sub>12</sub>- and iron-deficiency anemia. Gastroenterology of Saint Petersburg 2007; 1:23.  
30. Hershko C., Hoffbrand A.V., Keret D., Souroujon M., Maschler I., Monselise Y., Lahad A. Role of autoimmune gastritis, Helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. Haematologica 2005; 90:585-95.  
31. Marignani M., Delle Fave G., Mecarocci S., Bordi C., Angeletti S., D'Ambra G., et al. High prevalence of atrophic body gastritis in patients with unexplained microcytic and macrocytic anemia: a prospective screening study. Am J Gastroenterol 1999; 94:766-72.  
32. Hershko C., Patz J., Ronson A. The anemia of achylia gastrica revisited. Blood Cells Mol Dis 2007; 39:178-83.

# Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия

Ч.С. Павлов<sup>1</sup>, И.В. Дамулин<sup>2</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-образовательный клинический центр «Инновационная терапия» ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

## Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment

Ch.S. Pavlov<sup>1</sup>, I.V. Damulin<sup>2</sup>, V.T. Ivashkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific and educational clinical center of innovative therapy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>Chair of neurology and neurosurgery, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

**Цель обзора.** Отразить современные представления о патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении печеночной энцефалопатии (ПЭ).

**Основные положения.** ПЭ — комплекс нейropsychических расстройств, возникающих на фоне тяжелых поражений печени, в основе развития которых лежат шунтирование портальной крови и нарушение дезинтоксикационной функции.

Мнения экспертов о ведущем механизме патогенеза ПЭ расходятся. Некоторые считают, что ведущую роль играет влияние гипераммониемии на нейрональные функции, другие основное значение придают изменению аминокислотного состава и нейротрансмиттерным нарушениям, третьи больше внимания уделяют повышению концентрации меркаптана и уровня короткоцепочечных жирных кислот, изменению функции ГАМК-бензодиазепинового комплекса.

**The aim of review.** To present modern concept on pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of *hepatic encephalopathy* (HE).

**Summary.** HE is a complex of neurological and psychiatric disorders that develop on a background of severe liver diseases due to portal blood shunting and impaired liver detoxication function.

Expert opinions on the leading mechanism of HE pathogenesis are contradictory. Some believe, that the leading part is played by the effect of hyperammonemia on neuronal functions; the others give major importance to the change in aminoacid spectrum and neurotransmitter disorders; the third give the most attention to elevation of mercaptan concentration and level of short-chain fatty acids, change of GABA-benzodiazepine complex function.

HE is characterized by heterogeneity of manifestations. Cognitive (varying from the minimal changes to coma) and motor (muscles stiffness, baryphonia,

ПЭ характеризуется гетерогенностью проявлений. В клинической картине доминируют когнитивные (варьирующие от минимальных изменений до комы) и двигательные (ригидность мышц, затрудненная речь, тремор и др.) нарушения.

Направления терапевтических воздействий при ПЭ следующие: выявление и устранение факторов, вызывающих повреждение печени и провоцирующих развитие/нарастание ПЭ; уменьшение образования и абсорбции аммиака или увеличение его элиминации. При часто рецидивирующей и прогрессирующей печеночной недостаточности выполняют трансплантацию печени.

**Заключение.** Поражение центральной нервной системы при печеночной недостаточности — важнейшая проблема как в отношении своевременной и правильной диагностики, лечения, так и в плане социальной адаптации пациентов. Многие аспекты ПЭ, в частности ее патогенез, недостаточно изучены.

**Ключевые слова:** печеночная энцефалопатия, патогенез, клиника, диагностика, терапия, рифаксимин- $\alpha$ , лактулоза, L-орнитин-L-аспартат.

## Введение

От других органов пищеварительной системы печень отличается особым многообразием функций, среди которых особое место занимает влияние на состояние центральной нервной системы. Можно выделить как минимум три типа взаимосвязей функций нервной системы и печени: строгая зависимость церебрального метаболизма от поддержания нормального уровня гликемии, который в существенной степени контролируется печенью; зависимость функций нервной системы от содержания ряда микроэлементов, витаминов, биологически активных веществ; детоксикация нейротоксичных веществ, главную роль в которой играет печень [4].

Под *печеночной энцефалопатией* (ПЭ) понимают нейropsychические расстройства, развивающиеся на фоне тяжелых поражений печени, в основе формирования которых лежат шунтирование портальной крови и нарушение дезинтоксикационной функции [4, 5]. ПЭ — классическая составляющая «большого» синдрома печеночной недостаточности [1]. Условиями для установления диагноза ПЭ служат наличие проявлений печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования и исключение церебральных нарушений иной природы [6].

ПЭ характеризуется широким спектром проявлений, начиная от клинически бессимптомных форм (минимальная ПЭ) до коматозного состояния [5]. Необходимо отметить, что схожие нейropsychические проявления могут наблюдаться и при поражении почек [5]. Ключевым маркером

tremor, etc.) disorders prevail in the clinical presentation.

The basic approaches in treatment of HE include: detection and elimination liver damaging factors that provoke onset or stimulate progression of HE; reduction of production and absorption of ammonia or increase of its elimination. At frequently relapsing and progressing liver failure liver transplantation is performed.

**Conclusion.** Involvement of the central nervous system at liver failure is the major problem from the point of view of duly and correct diagnostics, treatment, and social adaptation of patients. Many aspects of HE in particular its pathogenesis are insufficiently investigated.

**Key words:** hepatic encephalopathy, pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment,  $\alpha$ -rifaximin, lactulose, L-ornithine-L-aspartate.

ПЭ является изменение уровня и содержания сознания [4]. Согласно существующей классификации, ПЭ подразделяют в зависимости от типа, длительности и клинико-морфологических характеристик. Минимальную ПЭ рассматривают как отдельную форму [5].

Выделяют несколько типов ПЭ:

- тип А, который возникает при острой печеночной недостаточности,
- тип В, обусловленный портосистемным шунтированием в отсутствие хронической печеночной недостаточности,
- тип С, наиболее распространенный, обусловленный циррозом печени [2, 3].

Термином «эпизодическая ПЭ» обычно обозначают интермиттирующие нейropsychические нарушения. «Фульминантная (молниеносная) ПЭ» характеризуется быстро нарастающими клиническими проявлениями в условиях фульминантной печеночной недостаточности (как правило, при воздействии гепатотоксичных факторов). В ситуациях, когда гепатотоксичный фактор отсутствует, а проявления ПЭ наблюдаются, ее обозначают как «спонтанную». При длительном сохранении когнитивных нарушений, ограничивающих повседневную активность, диагностируют «персистирующую ПЭ», в течении которой выделяют четыре стадии [5]. Если симптоматика регрессирует при проведении соответствующей терапии, ПЭ классифицируют как «отвечающую на лечение» [5].

Термин «минимальная ПЭ», заменивший существовавший ранее термин «субклиническая ПЭ», применяют в ситуациях, когда явные психоневрологические отклонения отсутствуют, однако

их выявляют с помощью специальных методов (нейрометрические тесты, электроэнцефалография, вызванные потенциалы и др.) [1, 2, 4, 5]. Опираясь на данные, полученные с помощью специальных методов, можно сделать заключение, что распространенность минимальной ПЭ среди пациентов с циррозом печени составляет от 30 до 84% [7].

### Патогенез

По современным представлениям, в основе патогенеза **ПЭ при хронических заболеваниях печени** лежит неблагоприятное воздействие аммиака на астроциты [2, 3]. В норме только около 7% образующегося в организме аммиака проходит через ткань мозга, не вызывая нарушений его функций. При поражении печени и развитии шунтирования в системный кровоток попадает кровь, содержащая большое количество аммиака [4]. Гипераммониемия, возникающая у больных с циррозом и портосистемным шунтированием, обусловлена повышением всасывания аммиака в кишечнике, нарушением детоксикации аммиака в печени (снижение активности ферментов цикла синтеза мочевины) и уменьшением степени связывания аммиака в гипотрофичных скелетных мышцах (снижение активности глутаминсинтетазы) [5]. Особое значение при циррозе печени придается образованию аммиака в мышечной ткани [8].

В пользу того, что гипераммониемия играет важную роль в патогенезе ПЭ, свидетельствует и тот факт, что при желудочно-кишечном кровотечении или употреблении избыточного количества белка при циррозе печени возникает опасность развития коматозного состояния. Лечение, направленное на снижение уровня аммиака в сыворотке крови, наиболее эффективно при ПЭ [1–4].

Гипераммониемия сопровождается увеличением содержания аммиака в головном мозге, что обусловлено нарушением гематоэнцефалического барьера, и его токсическим воздействием на астроциты. При ПЭ в веществе головного мозга и цереброспинальной жидкости обнаруживают повышенное содержание метаболитов аммиака, особенно глутамина и  $\alpha$ -кетоглутарата [4].

Астроциты — наиболее многочисленные клетки головного мозга. Они осуществляют такие важнейшие функции, как поддержание сохранности гематоэнцефалического барьера, деактивацию аммиака, выработку нейротрансмиттеров и обеспечение связей между нейронами [5]. В условиях гипераммониемии в астроцитах происходят морфологические и функциональные изменения, в частности наблюдаются изменения ядра (такие клетки обозначают как астроциты альцгеймеровского типа II) [5, 6]. Указанные изменения ядра рассматривают как маркер ПЭ. В связи с этим высказано предположение, что выраженность нейропсихических нару-

шений при печеночной недостаточности коррелирует не только со степенью гипераммониемии, но и с выраженностью изменений астроцитов [4]. Это позволяет предположить, что синдром ПЭ отражает дисфункцию астроцитов [4].

В астроцитах происходит превращение глутамата в глутамин с участием глутаминсинтетазы. В условиях гипераммониемии, помимо повышения активности глутаминсинтетазы, отмечается изменение активности и других ферментов, в том числе белка — переносчика глутамата. В результате этого уровень глутамата в экстрацеллюлярном пространстве повышается, что приводит к активизации процессов эксайтотоксичности [4], уменьшающейся при успешном лечении [9]. В исследованиях с применением МР-спектроскопии были установлены экстрацеллюлярное происхождение церебрального отека и его вклад в развитие неврологических расстройств при эпизодической ПЭ [9]. Высокий уровень азотистых продуктов способствует избыточному образованию свободных радикалов (как при воспалении), в результате чего еще в большей степени нарушается функциональное состояние астроцитов. Кроме того, при гипераммониемии происходит образование дефектных нейротрансмиттеров, приводящих к нарушению работы серотонин- и глутаматергической систем, возрастает активность ГАМКергической системы [5]. Гипоталамический центр насыщения является одним из отделов головного мозга, чувствительных к повышению уровня аммиака [4]. В результате гипераммониемии у пациентов отсутствует аппетит и как следствие возникает белково-энергетическая недостаточность, что усугубляется катаболическими процессами, характерными для тяжелого цирроза печени.

В экспериментальных и клинических работах показано, что при циррозе печени увеличивается содержание серотонина в коре лобных долей [5]. В норме серотонинергическая система участвует в регуляции циркадианного ритма, двигательной активности, когнитивных и эмоциональных функций. Нарушения этих процессов характерны для больных с ПЭ.

При ПЭ изменения отмечаются не только в серотонинергической системе, но и в глутаматергической регуляции, что способствует углублению когнитивных расстройств.

Роль изменений ГАМКергической регуляции при ПЭ остается предметом дискуссий [5]. Взаимосвязь усиления ГАМКергических влияний и развития ПЭ может происходить через активацию бензодиазепиновых рецепторов головного мозга и связанным с этим увеличением синтеза нейростероидов [5].

В дополнение к аммиаку еще одним токсичным агентом, неблагоприятное влияние которого на структуры центральной нервной системы установлено в работах последних лет, является марганец [5].

нец [5]. Высокое содержание марганца обуславливает гиперинтенсивность МР-сигнала в области бледного шара.

Следует подчеркнуть, что мнения экспертов об основном механизме патогенеза ПЭ расходятся. Одни исследователи считают, что ведущую роль играет влияние гипераммониемии на нейрональные функции, другие основное значение придают изменению аминокислотного состава и нейротрансмиттерным нарушениям (в частности, образованию ложных нейротрансмиттеров), третьи большее внимание уделяют повышению концентрации меркаптана и уровня короткоцепочечных жирных кислот, изменению функции ГАМК-бензодиазепинового комплекса. В последние годы активно разрабатывается нейровоспалительная теория происхождения ПЭ, подчеркивающая важную роль глиальных элементов [4, 6, 8, 10, 11].

В качестве возможной причины церебральных изменений при циррозе печени на фоне инфекции вирусом гепатита С также рассматривают воспалительные реакции, обусловленные персистенцией вируса [6, 7].

Все перечисленные изменения могут приводить к нарушению церебрального метаболизма [4]. Результаты исследований по изучению церебрального кровотока и метаболизма при печеночной коме свидетельствуют о снижении их интенсивности, причем эти изменения претерпевают обратное развитие при эффективном лечении с восстановлением нейропсихических функций [4].

**Патогенез ПЭ в рамках фульминантной печеночной недостаточности** несколько отличается от такового ПЭ при хронических болезнях печени. Печеночную недостаточность расценивают как фульминантная («молниеносная»), если она развивается в течение 8 нед после появления первых симптомов заболевания или в течение 2 нед после клинической манифестации желтухи. В картине фульминантной печеночной недостаточности на первый план выходят три клинических синдрома — гипокоагуляция, ПЭ, желтуха (последняя отмечается не всегда) [4, 5]. В отличие от хронической печеночной недостаточности для ПЭ при фульминантной недостаточности характерны церебральный отек, внутричерепная гипертензия и вклинение [5, 8]. Причина смерти 75–80% больных с ПЭ 4-й стадии — отек головного мозга [4, 5]. Предложены две теории, объясняющие возникновение церебрального отека. В соответствии с одной из них происходит накопление глутамина — конечного продукта метаболизма аммиака — в астроцитах, что приводит к их набуханию [8]. В основе другой теории лежит предположение о ведущей роли нарушения церебральной ауторегуляции, приводящего к вазодилатации, чрезмерному увеличению мозгового кровотока и отеку головного мозга [5]. Вероятно, при фульминантной печеночной недостаточности в развитии цере-

брального отека участвуют оба этих механизма [4, 5]. И даже при благоприятном прогнозе относительно восстановления функции печени внутричерепная гипертензия приводит к снижению перфузионного церебрального давления и ишемии, которая может прогрессировать даже после восстановления функции печени [5].

Клинические проявления ПЭ могут нарастать под влиянием ряда факторов (избыточное потребление белков с пищей, запор, анорексия и др.) либо развиваются спонтанно.

### Клинические особенности

ПЭ характеризуется гетерогенностью проявлений. В клинической картине доминируют когнитивные (варьирующие от минимальных изменений до комы) и двигательные (ригидность мышц, затрудненная речь, тремор и др.) нарушения [6].

ПЭ может медленно или быстро прогрессировать, а в ряде случаев развивается стремительно, приводя к летальному исходу в течение нескольких дней (фульминантное течение) [4].

Согласно критериям West Haven, ПЭ подразделяют, исходя из уровня сознания, когнитивных функций и поведенческих расстройств, а также наличия или отсутствия неврологических и электрофизиологических изменений. Для стадии 0 (минимальная ПЭ) характерно отсутствие клинически выраженных неврологических симптомов, и нарушения выявляют только с помощью специальных нейропсихологических тестов. Стадия 4, наиболее тяжелая, характеризуется развитием комы.

Нейропсихологические изменения заключаются в замедлении психомоторных реакций и зрительно-пространственных нарушениях [4, 5, 12]. На стадии минимальной ПЭ эти расстройства проявляются преимущественно нарушениями абстрактного мышления и общим негрубым снижением когнитивных функций [7]. Эти нарушения не имеют глобального характера: память, интеллект, речь, способность к обучению остаются сохранными продолжительный период времени [4]. Имеющиеся нейропсихологические нарушения приводят к затруднениям при вождении автомобиля [4]. Следует заметить, что у некоторых больных с печеночной недостаточностью в течение ряда лет выявляют лишь нарушения высших функций мозга (по результатам нейропсихологического тестирования) без какой-либо иной неврологической симптоматики [4].

При тщательном осмотре у больных с ПЭ можно выявить повышение мышечного тонуса, замедленность движений, атаксию, постуральные расстройства или гиперрефлексию и тремор (включая астериксис). Наличие признаков поражения кортикоспинального пути, включая положительный рефлекс Бабинского, затрудняет уста-

новление правильного диагноза и обуславливает необходимость исключать структурные поражения центральной нервной системы [4]. Иногда при ПЭ могут отмечаться патологические произвольные движения [4]. Астериксис, или «порхающий (хлопающий) тремор», характерен для ПЭ и по сути представляет собой миоклоническое нарушение позы. Эпизоды падения возникают как проявление «молчания» тонически напряженной мышцы в течение 50–200 мс [4, 5]. Астериксис может быть как односторонним, так и билатеральным, он не патогномоничен для ПЭ и может возникать при других состояниях — уремии, гиперкапнии, как осложнение при лечении карбамазепином или препаратами лития. Астериксис может возникать не только в кистях, но и в других частях тела (ноги, полупущенные веки). Билатеральный астериксис более характерен для ПЭ и других дисметаболических расстройств, односторонний — для органического поражения головного мозга [5]. Помимо перечисленных выше неврологических расстройств, для ПЭ характерны нарушения сна, пищевого поведения и сексуальной активности [5].

Для ПЭ нехарактерны поражения краниальных нервов (за исключением преагональных состояний, когда развивается выраженный отек головного мозга), а также клинически выраженные нарушения чувствительности [4]. Однако следует учитывать, что у пациентов с патологией печени может развиваться полиневропатия, в таких случаях выпадают глубокие рефлексy или нарушается чувствительность по полиневритическому типу [4].

Хотя в ряде случаев диагноз ПЭ можно поставить на основании клинических данных, решающее значение нередко имеют результаты **параклинических исследований** [4]. Отклонения показателей печеночных тестов (признаки цитолиза, печеночной недостаточности) свидетельствуют о возможном поражении печени, однако лабораторные изменения могут оказаться лишь слабо или умеренно выраженными [4]. Определение уровня аммиака в артериальной крови, проведенное с соблюдением необходимых правил, несомненно, имеет ценность при изучении функции печени [4], однако установлено, что он слабо коррелирует с выраженностью неврологических нарушений [5, 8].

Трактовка результатов исследования венозной крови может быть весьма неоднозначной, так как зависит от степени поступления аммиака из мышечной ткани, где он взаимодействует с аспаратом с образованием глутамина [4]. Установлено, что даже при тяжелой ПЭ уровень аммиака в крови может быть нормальным или немного повышенным [4].

Для диагностики минимальный ПЭ используют нейropsychологические и нейрофизиологические (*электроэнцефалография* — ЭЭГ, вызван-

ные потенциалы) методики, иногда дополняя их методами нейровизуализации [5, 7]. Кроме того, ЭЭГ часто проводят пациентам, находящимся в состоянии комы, с целью уточнения диагноза и в качестве метода контроля эффективности терапии [5].

Методы структурной нейровизуализации имеют ограниченную ценность: их в основном используют для исключения структурных повреждений головного мозга у больных циррозом печени [4, 5, 13], у которых отмечается повышение интенсивности сигнала в области бледного шара при проведении *магнитно-резонансной томографии* (МРТ) в T1-режиме [4–6]. Эти изменения могут визуализироваться как при наличии ПЭ, так и в ее отсутствие, а их клиническое значение остается неясным [5, 6]. Однако в литературе высказывают и противоположные суждения [4]. Интенсивность МРТ-изменений не коррелирует со степенью выраженности ПЭ. Повышение интенсивности сигнала при МРТ в T1-режиме визуализируется не только в области бледного шара: схожие изменения описаны в других областях головного мозга, включая пирамидную и экстрапирамидную системы, лимбическую область [4, 6]. Нужно отметить, что подобные изменения описаны при этиологически разнородных состояниях — отравлении марганцем, фульминантной ПЭ, парентеральном питании, нейрофиброматозе и тромбозе портальной вены в отсутствие цирроза печени [5]. На фоне улучшения состояния больных эти изменения могут медленно регрессировать [6].

Как отмечено выше, в патогенезе ПЭ играет роль повышение концентрации марганца [5], поэтому вполне понятны предположения о связи повышения интенсивности сигнала при МРТ в T1-режиме с накоплением этого элемента в указанных зонах головного мозга [4, 6]. Довольно характерно, особенно для алкогольного цирроза печени, наличие легкой или умеренной церебральной атрофии [6], однако ее оценка может быть затруднена в условиях отека головного мозга [10]. Атрофия в основном связана с уменьшением объема белого вещества головного мозга; исключение представляют случаи ПЭ, развившейся на фоне алкогольной болезни, при которой могут доминировать изменения серого вещества [10]. При МРТ в T2-режиме нередко выявляют диффузные изменения сигнала, особенно в областях, окружающих цереброспинальные пути, однако, учитывая возможность возникновения подобных изменений у клинически здоровых лиц (до 50%), они имеют небольшое диагностическое значение [6, 13].

Протонную МР-спектроскопию применяют для оценки роли нарушений церебрального метаболизма при ПЭ [5, 7]. С помощью этой методики выявляют относительно стойкий паттерн изменений в виде увеличения глутамат-глутаминового комплекса, уменьшения содержания холина

и миоинозитола, наличия N-ацетиласпартата [4, 9]. Используя магнитное поле очень высокой мощности, можно дифференцировать сигналы глутаминa и глутамата [4]. Подобные изменения обнаруживают даже при эпизодической ПЭ [9]. Несмотря на достаточно высокую специфичность этих данных, МР-спектроскопия не превосходит по чувствительности другие методы, особенно нейropsychологическое тестирование, и характеризуется высокой стоимостью [4]. Результаты проведенных в последнее время исследований неоднозначны, свидетельствуя о схожем характере метаболизма у больных циррозом печени независимо от отсутствия или наличия у них когнитивных расстройств [13]: изменения выявляют уже на стадии минимальный ПЭ [7], в том числе у детей [11]. Получены данные об обратимом характере выявляемых при ПЭ изменений в случае улучшения состояния больных, в частности после пересадки печени [6].

С помощью *позитронной эмиссионной томографии* (ПЭТ) было установлено характерное снижение церебрального кровотока и метаболизма глюкозы у больных с минимально выраженной ПЭ, изменения локализовались в области угловой извилины, лобно-теменной коре и мозжечке [4]. Эти нарушения, возможно, и обуславливают клинические особенности ПЭ. Согласно результатам ПЭТ, имеется строгая корреляция между снижением метаболизма в определенных участках лобной и теменной коры и результатами нейropsychологических тестов [4]. Подчеркивается необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении для лучшего понимания патогенеза ПЭ [4].

**ПЭ, обусловленная фульминантной печеночной недостаточностью**, характеризуется некоторыми особенностями клинических проявлений. Фульминантная печеночная недостаточность может развиваться на фоне острого вирусного гепатита А, В, D, Е, при инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, вследствие лекарственного поражения (классический пример — передозировка ацетаминофена), токсического поражения (например, при отравлении фосфором), как проявление болезни Вильсона–Коновалова, при острой жировой дистрофии или цитомегаловирусном гепатите у беременных и другой патологии [5]. Наиболее часто наблюдаются вирусные и токсические поражения [4]. У большинства больных развитию ПЭ предшествует желтуха. Печеночная недостаточность быстро прогрессирует с развитием коматозного состояния.

В самом начале могут отмечаться тошнота, рвота, боли в животе в сочетании с такими психоневрологическими расстройствами, как делирий или мания [4]. На 2-й и 3-й стадиях ПЭ в неврологическом статусе может выявляться астериксис. Переходу в 3-ю и 4-ю стадии ПЭ обычно

предшествуют возбуждение больных и галлюцинации. В ряде случаев течение ПЭ настолько злокачественное и молниеносное (обусловленное массивным некрозом печени), что у больных не успевает развиваться желтуха. В подобных случаях особое значение в диагностике приобретает увеличение протромбинового времени [5]. Уровень аммиака в сыворотке крови слабо коррелирует с наличием и тяжестью ПЭ, однако при фульминантной печеночной недостаточности такая корреляция прослеживается в отношении выраженности внутричерепной гипертензии [5]. При развитии церебрального отека отмечаются повышение артериального давления, брадикардия, в тяжелых случаях — децебрационная ригидность, отек дисков зрительных нервов и эпилептические припадки. Смерть наступает вследствие сдавления ствола мозга и остановки дыхания.

Неврологические нарушения, обусловленные нарастающим отеком головного мозга, проявляются несколько позже развития фульминантной печеночной недостаточности и следовательно мало помогают в своевременной постановке правильного диагноза. КТ и МРТ головного мозга позволяют исключить другие причины ухудшения состояния больного, кроме того, с помощью этих методов можно оценить размеры желудочковой системы и высказать предположение о наличии внутричерепной гипертензии [4].

**Дифференциальная диагностика ПЭ** основывается на исключении других неврологических и соматических заболеваний и интоксикаций [5]. Поскольку специфические особенности, которые позволяли бы дифференцировать ПЭ от других дисметаболических энцефалопатий, отсутствуют, принципиально важно исключить другие причины нарушения сознания больного.

При алкогольной болезни печени могут возникать существенные трудности при дифференциальной диагностике ПЭ и энцефалопатии Вернике [4]. Следует отметить, что энцефалопатия Вернике не во всех случаях протекает с классической триадой синдромов — делирий, глазодвигательные нарушения и атаксия, поэтому ошибки в диагностике не исключены. На вскрытии более чем у 2% больных, которым прижизненно был поставлен диагноз ПЭ, обнаруживают изменения, характерные для энцефалопатии Вернике [4]. При выявлении зрачковых нарушений необходимо пересмотреть диагноз в пользу энцефалопатии Вернике и начать специфическую терапию тиаминoм [4].

ЭЭГ помогает дифференцировать эпилепсию от дисметаболических нарушений сознания, включая ПЭ [5]. Установлена корреляция между результатами исследования когнитивных вызванных потенциалов и данными нейropsychологических тестов [4].

## Лечение

Лечение печеночной недостаточности с синдромом ПЭ — сложная задача, что в немалой степени обусловлено наличием сопутствующей патологии [4]. Направления терапевтических воздействий при ПЭ следующие: выявление и устранение факторов, вызывающих повреждение печени и провоцирующих развитие/нарастание ПЭ; уменьшение образования и абсорбции аммиака или увеличение его элиминации [5]. При часто рецидивирующей и прогрессирующей печеночной недостаточности производят трансплантацию печени.

У значительной части пациентов с циррозом печени и ПЭ прогрессирование церебральных нарушений обусловлено воздействием провоцирующих («триггерных») факторов, среди которых важное место занимают желудочно-кишечное кровотечение, инфекции (в том числе спонтанный бактериальный перитонит), запор, применение бензодиазепиновых производных или опиатов, гипокалиемия и гиповолемия [5]. Более редкие причины — гепатоцеллюлярная карцинома и тромбоз портальной вены [5]. Развитие или нарастание ПЭ может быть обусловлено усиленным портосистемным шунтированием у пациентов, которым установлен *трансюгулярный внутривеночный шунт* (TIPSS): такой неблагоприятный эффект наблюдается у ¼ из них [5], особенно высок риск у пациентов старше 65 лет. Диаметр шунтов можно уменьшить с помощью инвазивных радиологических вмешательств, которые нередко выполняют в случае недостаточной эффективности консервативного лечения.

При выраженных естественных портосистемных шунтах, которые в немалой степени способствуют персистенции ПЭ, в ряде случаев осуществляют трансгепатическую или трансвенозную эмболизацию либо хирургическое лечение.

В случае нарастания ПЭ следует проводить активный поиск желудочно-кишечного кровотечения или источника инфекции. При асците выполняют диагностический парацентез для исключения спонтанного бактериального перитонита. При выявлении этого осложнения (содержание нейтрофилов более 250 в 1 мм<sup>3</sup> асцитической жидкости) больному назначают антибиотики (цефотаксим, фторхинолины) [5].

Независимо от причины нарастания печеночной недостаточности в лечении и профилактике ПЭ важнейшее место отводят методам, позволяющим уменьшить образование и абсорбцию аммиака [5]. С этой целью на разных стадиях ПЭ широко используют неабсорбирующийся дисахарид лактулозу и неабсорбирующийся углеводородный спирт лактитол. При приеме этих препаратов внутрь они подвергаются метаболическим превращениям под действием микрофлоры толстой кишки с образованием молочной, уксусной и муравьи-

ной кислот. Это сопровождается снижением pH и повышением осмолярности внутрипросветного содержимого, вследствие чего снижаются продукция и всасывание аммиака, ускоряется пассаж кишечного содержимого [5]. В совместных клинических рекомендациях *Американской ассоциации по изучению болезней печени* (AASLD) и *Европейской ассоциации по изучению печени* (EASL) «Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени», опубликованных в 2014 г. (Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by AASLD and EASL), указано на целесообразность лечения больных с ПЭ препаратами группы неабсорбирующихся дисахаридов. Лактулозу назначают в дозе 30–40 мг 4 раза в сутки [4]. Больным, находящимся в коме, лактулозу вводят *per rectum* в значительно больших дозах. Лечение лактулозой приводит к улучшению уровня сознания, нормализации ЭЭГ-показателей [4] и результатов МР-спектроскопии [6]. Лактулоза не дает побочных эффектов, свойственных неомичину (риск нефротоксического и ототоксического действия, который возрастает в условиях повышенной проницаемости кишечной стенки при заболеваниях печени). Следует учитывать, что при лечении лактулозой существует риск развития центрального pontинного миелолиза, связанного с колебаниями уровня натрия в крови, к которому пациенты с ПЭ очень чувствительны [7].

Больным с ПЭ, рефрактерной к терапии лактулозой, целесообразно ограничить потребление белка с пищей до 1–1,5 г на 1 кг массы тела в сутки [5], что приведет к уменьшению образования аммиака в толстой кишке. Еще большее ограничение потребляемого белка показано пациентам, находящимся в коме (4-я стадия ПЭ), однако по мере улучшения их состояния количество белка увеличивают на 10 г каждые 3–5 дней до достижения предела переносимости [5]. Следует избегать длительного использования низкобелковой диеты (белок менее 1 г/кг в сутки)!

Необходимо отметить, что белок молочного и растительного происхождения переносится лучше, чем животный белок (по-видимому, вследствие низкого содержания ароматических аминокислот). Кроме того, пища растительного происхождения способствует снижению pH содержимого толстой кишки, что приводит к уменьшению образования ионизированной формы аммиака [5]. В итоге большинству больных удается достигнуть уровня потребления растительного белка 30–40 г/сут [5]. Строгая вегетарианская диета (содержание растительного белка до 120 г/сут), как правило, хорошо переносится.

В ряде исследований показана эффективность лечебного питания, при котором рекомендуется потребление пищи, обогащенной аминокислотами с разветвленной боковой цепью [5]. Благодаря

преимущественному включению этих аминокислот уменьшается относительное содержание ароматических аминокислот, служащих предшественниками ложных нейромедиаторов. Кроме того, аминокислоты с разветвленной боковой цепью способствуют увеличению мышечной массы, в результате чего повышается детоксикация аммиака, которая частично происходит в скелетной мускулатуре.

В лечении ПЭ применяют антибиотики, эффект которых основывается на их воздействии на микроорганизмы, продуцирующие азотистые соединения в желудочно-кишечном тракте. В рандомизированных клинических исследованиях отмечено, что антибиотик из группы аминогликозидов неомичин по эффективности не уступает лактулозе [15, 16]. Однако в рандомизированном исследовании с участием 39 пациентов, в котором проводили сравнительную оценку эффективности неомичина в дозе 6 г/сут и плацебо, различий в результатах лечения не выявлено [17].

При лечении ПЭ используют и другие антибиотики — паромомицин [18], метронидазол [19] и ванкомицин [20]. Убедительных доказательств эффективности этих препаратов не получено, а возможность развития нежелательных эффектов (инфекция, вызываемая *Clostridium difficile*, антибиотикоассоциированная диарея, мальабсорбция) препятствует их применению в качестве препаратов «первой линии» при лечении ПЭ. В условиях повышенной проницаемости кишечной стенки при циррозе печени возрастает опасность выраженных нежелательных эффектов неомичина (ото- и нефротоксичность), метронидазола (периферическая нейротоксичность), ванкомицина (развитие бактериальной резистентности).

В соответствии с упомянутыми выше рекомендациями важное место в лечении ПЭ занимает антибиотик рифаксимин-α — полусинтетическое производное рифамицина, который обладает широким спектром антибактериальной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий. Рифаксимин-α в минимальной степени всасывается в кровоток. Эффективность рифаксимина-α подтверждена в ряде клинических плацебоконтролируемых исследований, а также в сравнительных исследованиях, в которых пациенты, включенные в группу сравнения, получали лечение антибиотиками или неабсорбирующимися дисахаридами. В этих работах показано, что количество побочных эффектов при приеме рифаксимина-α сопоставимо с таковым при лечении плацебо, а риск развития бактериальной резистентности низкий.

С помощью нейропсихологического тестирования и нейрофизиологических исследований установлено, что при приеме рифаксимина-α могут улучшаться когнитивные функции у пациентов с ПЭ [5, 12].

В сравнительных исследованиях с использованием неомичина [21, 22] и невсасывающихся дисахаридов [23, 24] рифаксимин-α показал схожую эффективность и лучшую переносимость. В крупном проспективном рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании, в котором проводили сравнение рифаксимина-α (в дозе 1200 мг/сут) и лактитола (в дозе 60 г/сут) при ежедневном приеме в течение 5–10 дней у 103 пациентов с ПЭ 1–3-й степени, зафиксирована практически одинаковая эффективность этих методов лечения: у 81,6% пациентов из группы рифаксимина-α и у 80,4% пациентов из группы лактитола отмечено улучшение состояния или полная регрессия симптомов [24]. Рифаксимин-α приводил к более значимому уменьшению выраженности клинических признаков портосистемной энцефалопатии, чем лактитол ( $p=0,01$ ), что объяснялось влиянием рифаксимина-α на два компонента показателя — отклонение ЭЭГ и уровень аммиака в крови. Более выраженное снижение концентрации аммиака в крови во время проведения исследования достигнуто у пациентов, получавших рифаксимин-α ( $p=0,008$ ). Результаты исследования свидетельствуют, что рифаксимин-α обладает благоприятным соотношением польза/риск при лечении больных с ПЭ. В нескольких ретроспективных фармакоэкономических исследованиях с анализом затрат, выполненных на базе стационаров, установлено, что при долгосрочном лечении ПЭ рифаксимин-α более рентабелен по сравнению с лактулозой [25–27].

Для лечения больных с ПЭ рифаксимин-α назначают в дозе 400 мг 3 раза в день. В трех сравнительных исследованиях длительная циклическая 3–6-месячная терапия рифаксимином-α способствовала улучшению когнитивной функции и снижению уровня аммониемии. Как указано в рекомендациях EASL/AASLD по лечению и профилактике ПЭ, для предотвращения рецидива выраженной ПЭ также эффективно сочетание рифаксимина-α с лактулозой (уровень доказательности IA).

При лечении ПЭ активно применяют L-орнитин-L-аспартат, включающий два важнейших действующих вещества — орнитин (субстрат цикла мочевины, функциональная способность которого при циррозе печени значительно ограничена) и аспартат (превращается в глутамат в реакциях трансаминирования). Образующийся глутамат, связывая аммиак, преобразуется в глутамин [5]. Таким образом L-орнитин-L-аспартат стимулирует детоксикацию аммиака. Эффективность L-орнитин-L-аспартата при ПЭ сопоставима с таковой лактулозы [5]. Препарат назначают внутрь или парентерально.

Цинк играет роль катализатора в цикле синтеза мочевины. При уменьшении содержания цинка у больных с ПЭ целесообразно назначить

его в форме цинка сульфата (в дозе 600 мг/сут). Однако результаты исследований по оценке эффекта цинка неоднозначны [5].

Из препаратов, непосредственно воздействующих на функции центральной нервной системы, следует отметить антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил, хотя для подтверждения его эффективности необходимо дальнейшее проведение исследований [5]. Как правило, флумазенил дает непродолжительный эффект восстановления сознания.

Трансплантация печени при циррозе с рецидивирующей, плохо поддающейся консервативной терапии ПЭ позволяет увеличить продолжительность жизни больных. Средняя 5-летняя выживаемость больных после трансплантации превышает 72% [5].

Лечебная тактика при ПЭ, развивающейся в рамках фульминантной печеночной недостаточности, отличается от таковой при медленно прогрессирующей печеночной недостаточности. При фульминантном развитии ПЭ, учитывая быстрое нарастание внутричерепной гипертензии и прогрессирование коматозного состояния с нарушением дыхания, показана срочная трансплантация печени [5]. Даже предположение о фульминантной печеночной недостаточности служит основанием для экстренной госпитализации больного в центр трансплантации печени [4, 5]. С целью уменьшения выраженности внутричерепной гипертензии голову больного приподнимают на 20°, а также применяют гипотермию (до 32–33 °С) [5].

На 3-й стадии ПЭ может возникнуть необходимость в искусственной вентиляции легких. Для быстрого снижения повышенного внутричерепного давления вводят маннитол или фуросемид. Дексаметазон, который эффективен при некоторых вариантах повышения внутричерепного давления, при фульминантной печеночной недостаточности не оказывает действия. Как можно быстрее начинают проводить специфическую этиотропную и патогенетическую терапию: введение кортикостероидов при аутоиммунном гепатите, ацетилцистеина при передозировке ацетоминофена (парацетамол), пенициллина при болезни Вильсона–Коновалова. Необходимо осуществлять коррекцию нарушений коагуляции крови [7]. Однако, как отмечено выше, наиболее эффективным способом лечения остается трансплантация печени. Выживаемость пациентов в течение 1 года после трансплантации по поводу фульминантной печеночной недостаточности составляет 76% и более [5].

Таким образом, поражение центральной нервной системы при печеночной недостаточности — важнейшая проблема как в отношении своевременной и правильной диагностики и лечения, так и в плане социальной адаптации пациентов. Несмотря на активное проведение исследований в этой области, в том числе с использованием современных методов нейровизуализации, многие аспекты ПЭ, в частности ее патогенез, недостаточно изучены.

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Федосыина Е.А. Лечение осложнений цирроза печени: Методические рекомендации для врачей. М.: Литтерра; 2011.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Fedos'ina Ye.A. Treatment of liver cirrhosis complications: Guidelines for doctors. М.: Litterra; 2011.
- Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буверов А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции. Болезни органов пищеварения 2001;1:25-7.
- Ivashkin V.T., Nadinskaya M.Yu., Buyeverov A.O. Hepatic encephalopathy and methods of its metabolic correction. Digestive diseases 2001; 1:25-7.
- Шульпекова Ю.О., Маевская М.В. Специальные средства парентерального питания для коррекции метаболических нарушений при печеночной энцефалопатии. Фарматека: Международный медицинский журнал 2006; 1:55-60.
- Shulpekova Yu.O., Mayevskaya M.V. Special agents for parenteral nutrition for treatment of metabolic disorders at hepatic encephalopathy. Farmateka: International medical journal 2006; 1:55-60.
- Lockwood A.H. Hepatic Encephalopathy. In: Neurology and General Medicine. Fourth ed. Ed. by M.J.Aminoff. Ch. 14. Philadelphia; 2008. P. 265-79.
- Stewart C.A., Menon K.V.N., Kamath P.S. Hepatic encephalopathy — diagnosis and management. In: Neurological Therapeutics Principles and Practice. Second ed. Vol. 2. Ed. by J.H.Noseworthy. Ch. 119. Abingdon: Informa Healthcare; 2006. P. 1432-40.

- Alonso J., Cordoba J., Rovira A. Brain magnetic resonance in hepatic encephalopathy. Semin Ultrasound CT MRI 2014; 35:136-52.
- Hassan E.A., Abd El-Rehim A.S., Seifeldein G.S., Shehata G. Minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: Magnetic resonance spectroscopic brain findings versus neuropsychological changes. Arab J Gastroenterol 2014; 15:108-13.
- Butterworth R.F. Pathophysiology of brain dysfunction in hyperammonemic syndromes: The many faces of glutamine. Mol Gen Metab 2014; 113:113-7.
- Chavarria L., Alonso J., Garcia-Martinez R. et al. Brain magnetic resonance spectroscopy in episodic hepatic encephalopathy. J Cerebr Blood Flow Metab 2013; 33:272-7.
- Chavarria L., Cordoba J. Magnetic resonance of the brain in chronic and acute liver failure Metab. Brain Dis 2014; 29:937-44.
- Razek A.A.K.A., Abdalla A., Ezzat A. et al. Minimal hepatic encephalopathy in children with liver cirrhosis: diffusion-weighted MR imaging and proton MR spectroscopy of the brain. Neuroradiology 2014; 56:885-91.
- Ahluwalia V., Wade J.B., Heuman D.M. et al. Enhancement of functional connectivity, working memory and inhibitory control on multi-modal brain MR imaging with Rifaximin in Cirrhosis: Implications for the gut-liver-brain axis. Metab Brain Dis 2014; 29:1017-25.
- Bathla G., Hegde A.N. MRI and CT appearances in metabolic encephalopathies due to systemic diseases in adults. Clin Radiol 2013; 68:545-54.
- Ciecko-Michalska I., Dziedzic T., Banys R. et al. Does magnetic resonance spectroscopy identify patients with

- minimal hepatic encephalopathy? Neurol Neurochirurg Polska 2012; 46(5):436-42.
- Conn H.O., Leevy C.M., Vlahcevic Z.R. et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portalsystemic encephalopathy: a double blind controlled trial. Gastroenterology 1977; 72:573-83.
- Orlandi F., Freddara U., Candelaresi M.T. et al. Comparison between neomycin and lactulose in 173 patients with hepatic encephalopathy: a randomized clinical study. Dig Dis Sci 1981; 26:498-506.
- Strauss E., Tramote R., Silva E.P. et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. Hepatogastroenterology 1992; 39:542-5.
- Tromm A., Griga T., Greving I. et al. Orthograde whole gut irrigation with mannite versus paromomycine + lactulose as prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. Hepatogastroenterology 2000; 47:473-7.
- Morgan M.H., Read A.E., Speller D.C. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. Gut 1982; 23:1-7.
- Tarao K., Ikeda T., Hayashi K. et al. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy. Gut 1990; 31:702-6.

- Di Piazza S., Gabriella F.M., Valenza L.M. et al. Rifaximine versus neomycin in the treatment of portosystemic encephalopathy. Ital J Gastroenterol 1991; 23:403-7.
- Pedretti G., Calzetti C., Missale G., Fiaccadori F. Rifaximin versus neomycin on hyperammonemia in chronic portal systemic encephalopathy of cirrhotics: a double-blind, randomized trial. Ital J Gastroenterol 1991; 23:175-8.
- Bucci L., Palmieri G.C. Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy. Curr Med Res Opin 1993; 13:109-18.
- Mas A., Rodes J., Sunyer L. et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. J Hepatol 2003; 38:51-8.
- Leevy C.B., Phillips J.A. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. Dig Dis Sci 2007; 52:737-41.
- Neff G.W., Kemmer N., Zacharias V.C. et al. Analysis of hospitalizations comparing rifaximin versus lactulose in the management of hepatic encephalopathy. Transplant Proc 2006; 38:3552-5.
- Spiegel B., Huang E., Esrailian E. Is rifaximin cost-effective in the management of hepatic encephalopathy? Gastroenterology 2006; 130:A-806. Abstract M1031.

# Нозологические аспекты гепатомегалии и спленомегалии в детском возрасте

М.М. Котович<sup>1</sup>, Ф.К. Манеров<sup>1</sup>, Е.В. Лучшева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава РФ, г. Новокузнецк, Российская Федерация  
<sup>2</sup>Муниципальное лечебно-профилактическое учреждение «Зональный перинатальный центр», г. Новокузнецк, Российская Федерация

## Nosological aspects of hepatomegaly and splenomegaly at pediatric age

M.M. Kotovich<sup>1</sup>, F.K. Manerov<sup>1</sup>, E.V. Luchsheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State educational government-financed institution of complementary professional education, Novokuznetsk state institute of postgraduate medicine, Ministry of healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, Russia  
<sup>2</sup> Municipal treatment-and-prophylactic institution «Zonal perinatal center», Novokuznetsk, Russia

**Цель исследования.** Оценить частоту выявления гепатомегалии и спленомегалии в детском возрасте, определить причины развития и нозологическую структуру *гепатолиенального синдрома* (ГЛС) в зависимости от возраста.  
**Материал и методы.** С целью выявления гепатоспленомегалии осмотрены 5178 детей в возрасте от 1 мес до 17 лет. Проведен сравнительный анализ распространенности гепато- и/или спленомегалии неуточненной этиологии с данными об обращаемости в поликлиники и результатами профилактических осмотров.  
**Результаты.** На основании результатов клинического обследования 241 ребенка изучены возрастная структура и основные причины развития гепатоспленомегалии. Наиболее часто ГЛС был обусловлен инфекционными болезнями — 56 (23,2%) детей и новообразованиями — 55 (22,8%;  $p < 0,05$ ). Болезни крови, представленные в основном гемолитическими анемиями, выявлены у 28 (11,6%) детей, болезни обмена — у 17 (7,1%). Соматические болезни, сопровождающиеся ГЛС, и другие редко встречающиеся болезни печени диагностированы у 25 (10,4%) и 24 (10,0%) обследованных соответственно. Синдром внепеченочной портальной гипертензии отмечен у 8 (3,3%) пациентов.

**Aim of investigation.** To estimate frequency of hepatomegaly and splenomegaly in pediatric patients, to determine their causes and nosological pattern of *hepatolienal syndrome* (HLS) in relation to age.  
**Material and methods.** Overall 5178 children aged 1 month to 17 years were examined to detect hepatosplenomegaly. Frequency of hepatomegaly and/or splenomegaly of unspecified etiology was analyzed with correlation to outpatient clinic admission rate and results of routine inspections.  
**Results.** The spectrum of age and main causes of hepatosplenomegaly was studied according to physical examination of 241 children. The most common causes of HLS include infectious diseases — 56 cases (23,2%) and neoplasms — 55 cases (22,8%;  $p < 0,05$ ). Diseases of blood, represented mostly by hemolytic anemias, were revealed in 28 (11,6%) children, metabolic diseases — in 17 cases (7,1%). In 25 (10,4%) patients somatic HLS-associated diseases, and 24 (10,0%) — other rare liver diseases were diagnosed. Extrahepatic portal hypertension syndrome was revealed in 8 (3,3%) patients.  
**Conclusion.** Nosological attribution of hepatomegaly and splenomegaly is determined by the age of child, there degree of organ enlargement, clinical and laboratory features of the main disease.

**Котович Марина Михайловна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей». Контактная информация: kotovichmm@yandex.ru; 654005, г. Новокузнецк Кемеровской области, ул. Строителей, д. 5  
**Kotovich Marina M.** — MD, PhD, professor, Chair of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk state institute of postgraduate medicine. Contact information: kotovichmm@yandex.ru; 654005, Novokuznetsk the Kemerovo region, Stroiteley street, 5  
**Манеров Фарок Каримович** — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей»  
**Лучшева Елена Викторовна** — заместитель директора по амбулаторно-поликлинической службе Муниципального лечебно-профилактического учреждения «Зональный перинатальный центр»

**Заключение.** Установлено, что нозологическую принадлежность гепато- и спленомегалии определяют возраст ребенка, степень увеличения органов, а также клинические и лабораторные признаки основного заболевания.  
**Ключевые слова:** гепатомегалия, спленомегалия, дети, возрастная и нозологическая структура, дополнительные клинические симптомы.

**Key words:** hepatomegaly, splenomegaly, children, age-related and nosological pattern, and additional clinical signs.

## Введение

Увеличение печени и селезенки в детском возрасте наблюдается достаточно часто, являясь одним из симптомов как острых, так и хронических заболеваний. Практикующие врачи испытывают затруднения при интерпретации размеров органов и выборе правильной диагностической тактики. От выявления синдрома гепато- и/или спленомегалии до установления определенной нозологической формы (окончательного диагноза) в ряде случаев проходит много времени [1–6]. Согласно результатам немногочисленных исследований, среди причин развития гепато- и спленомегалии выделяют инфекционные болезни (острые и хронические), нарушения обмена веществ, изменения кровотока в системе воротной вены, болезни крови, новообразования, иммуноопосредованные заболевания. К более редким причинам возникновения гепатомегалии относят холестатические заболевания и врожденный фиброз печени, спленомегалии — аномалии развития селезенки и кисты [7–12]. У части пациентов в качестве предварительного диагноза фигурирует *гепатолиенальный синдром* (ГЛС), который в повседневной практике трактуют как любое клинически определяемое увеличение печени и селезенки. В то же время в острый период заболевания гепато- и/или спленомегалию нужно расценивать как относительно кратковременную макрофагальную реакцию в рамках «физиологического» ответа на воспаление, которая, как правило, не приводит к формированию хронической патологии. При перманентном же повреждении разрастание внеклеточного матрикса с течением времени может вызвать нарушение структуры и функции органа [13]. В этих случаях ГЛС даже при наличии других клинических и лабораторных симптомов может длительное время служить единственным проявлением ряда нераспознанных тяжелых хронических заболеваний. При этом тяжелое течение хронических заболеваний и вероятность зависимости прогноза от сроков начала терапии обуславливают необходимость более пристально-го внимания к проблеме развития *гепатоспленомегалии* (ГСМ) у детей.

**Материал и методы исследования**

Исследование состояло из двух этапов. Для определения распространенности ГСМ в детском возрасте выполнено одномоментное исследование в виде целевого профилактического медицинского осмотра детей и подростков, посещающих образовательные учреждения. Основным методом выявления ГСМ служила пальпация. Органы считали увеличенными в случае превышения возрастных норм, указанных в руководствах по пропедевтике. С целью выявления ГСМ осмотрены 5178 детей в возрасте от 1 мес до 17 лет, в том числе посещающих образовательные учреждения. На момент осмотра у детей отсутствовали признаки острого или обострения хронического заболевания. ГСМ выявлена у 16 детей, причем 7 из них диагноз был установлен ранее, а у 9 увеличение органов выявлено впервые. Распространенность ГСМ неуточненной этиологии по результатам целевого профилактического осмотра составила 1,7 на 1000 осмотренных лиц, что значительно выше распространенности по данным об обращаемости в поликлиники и результатам профилактических осмотров — 0,03 на 1000 детей в возрасте от 0 до 17 лет («Заболеваемость, форма 025/у», 2009 г., детское население 105 тыс.).

Основной задачей второго этапа исследования являлось определение причин развития и нозологической структуры ГЛС в зависимости от возраста. С этой целью было проведено ретроспективное и продольное проспективное исследование, объектом которого были различные возрастные группы детей. Общее число пациентов 241, из них мальчиков 134, девочек 107.

Набор пациентов осуществляли по мере выявления гепато- или спленомегалии на приеме участкового педиатра, специализированном амбулаторном приеме, при стационарном обследовании, ретроспективном анализе историй болезней.

Критерии включения в исследование: возраст от 1 мес до 17 лет включительно; увеличение печени и/или селезенки, изменение консистенции органов, определяемое физикальными методами, как сопровождающееся дополнительными симптомами, так и без них. Критерии исключения из исследования: наличие острого заболевания на момент обследования или в течение 3 мес в анам-

незе; бессимптомная гепато- и/или спленомегалия, сохраняющаяся в течение менее 3 мес.

Основной признак распределения в группы — возраст. Группы были сформированы с учетом возрастной периодизации: 1 мес — 1 год, 1–3 года, 4–7 лет, 8–11 лет, 12–14 лет, 15–17 лет.

Четкой градации степени увеличения печени и селезенки, установленного при пальпации, нами не выявлено. Р. Хегглин (1965), определяя дифференциально-диагностическое значение степени увеличения селезенки, выделил незначительное, умеренное, значительное и огромное увеличение. Данная терминология использована нами при оценке степени выраженности как спленомегалии, так и гепатомегалии: легкая (1–2 см), умеренная (2–5 см), значительная (5–10 см) и огромная (более 10 см), в зависимости от того, на сколько сантиметров размеры органов, установленные при пальпации, превышали нормативные.

При обследовании детей использовали унифицированные лабораторные и инструментальные методики, иммуноферментный анализ и полимеразную цепную реакцию при проведении TORCH-скрининга и выявлении инфекции, вызываемой вирусами гепатитов В и С, Эпштейна–Барра. По показаниям проводили специальные биохимические исследования для исключения болезней обмена (определение уровней церулоплазмينا, меди, галактозы), определение уровня  $\alpha$ -фетопротеина, исследование иммунологического статуса, цитохимическое и цитоморфологическое исследование опухолевых клеток и клеток периферической крови. В единичных случаях выполняли молекулярно-генетическое исследование. Пункционная биопсия печени с последующим гистологическим исследованием полученного материала проведена у 29 детей.

### Результаты исследования и их обсуждение

У большинства (192–79,7%) детей ГСМ впервые выявлена в стационаре, чуть более чем у 17% — при обследовании в поликлинике и при профилактических осмотрах, у 2,5% детей гепато- и/или спленомегалия обнаружена родителями как увеличение живота или образование в брюшной полости.

При распределении пациентов с ГЛС в зависимости от возраста самыми многочисленными оказались группы детей в возрасте до 1 года — 66 (27,4%) и от 1 года до 3 лет — 62 (25,7%;  $p < 0,001$ ), которые в общей сложности составили более 50%. Равнозначными по численности были группы детей в возрасте от 4 до 7 лет — 40 (16,6%) и от 8 до 11 лет — 32 (13,3%), подростков было 26 (10,8%). Наименьшее число пациентов с ГЛС отмечено в группе детей в возрасте от 12 до 14 лет — 15 (6,2%) (рис. 1).

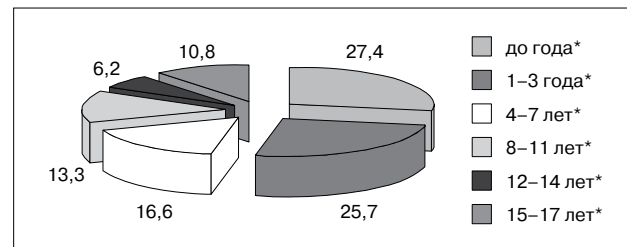


Рис. 1. Число пациентов с ГЛС в группах детей разного возраста ( $n=241$ ), %.

\* $p < 0,001$  при сравнении количества случаев в группах детей до года и 1–3 года с другими возрастными группами

Наиболее часто ГЛС был обусловлен инфекционными болезнями — 56 (23,2%) детей и новообразованиями — 55 (22,8%;  $p < 0,05$ ). Болезни крови, представленные в основном гемолитическими анемиями, послужили причиной его развития у 28 (11,6%) детей, болезни обмена — у 17 (7,1%). Соматические болезни, сопровождающиеся ГЛС, и другие редко встречающиеся болезни печени диагностированы у 25 (10,4%) и 24 (10,0%) детей соответственно, синдром внепеченочной портальной гипертензии — у 8 (3,3%). У 28 (11%) детей причина ГСМ не установлена (рис. 2).

Изучение возрастной и нозологической структуры ГЛС показало, что возраст может являться одним из факторов, определяющих причину развития ГСМ (рис. 3). Так, у детей 1-го жизни ГЛС наиболее часто был обусловлен инфекционными болезнями — 23 (34,9%) ребенка, причем в структуре инфекционной патологии у детей до 1 года доминировали врожденные инфекции, формирующие TORCH-синдром, тогда как у детей старше 8 лет — хронические вирусные гепатиты В и С ( $p < 0,05$ ).

Обращает на себя внимание тот факт, что у детей в возрасте от 1 года до 3 лет наиболее частой причиной развития ГЛС были заболевания, относящиеся к классу новообразований, — 23 ребенка, что составило 37,1% от общего числа детей в данной возрастной группе ( $p < 0,05$ ).

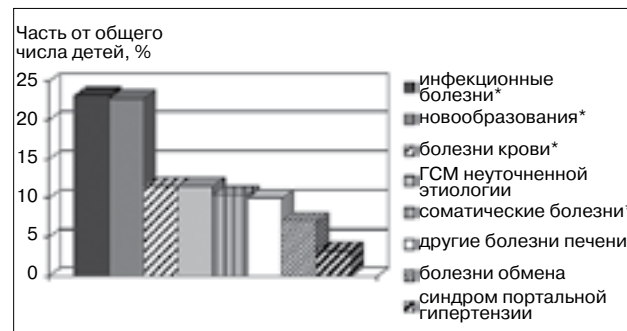


Рис. 2. Основные причины развития ГЛС в детском возрасте ( $n=241$ ).

\* $p < 0,05$  при сравнении количества случаев инфекций и новообразований с другими группами заболеваний.

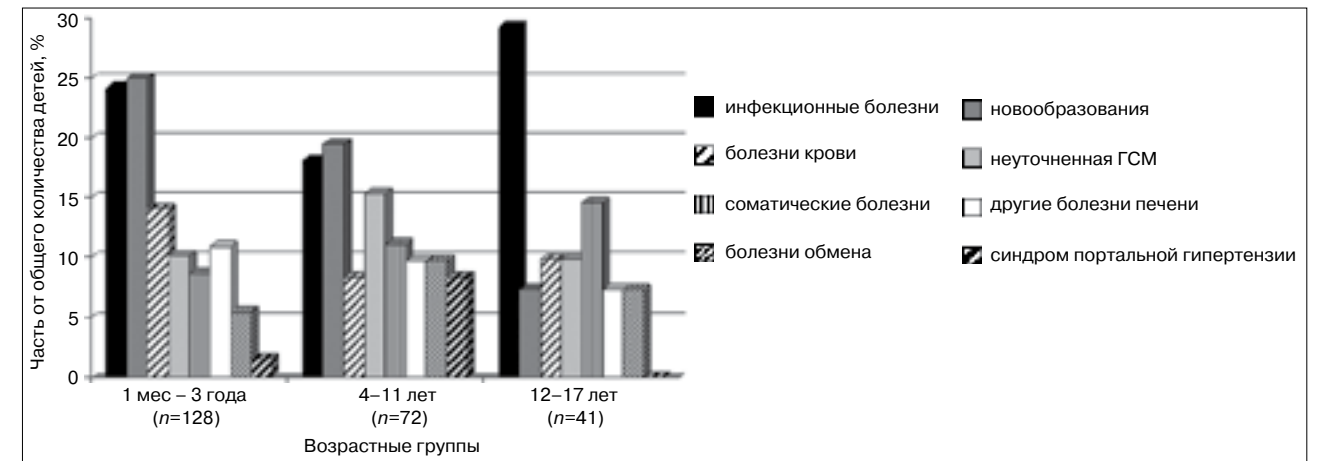


Рис. 3. Нозологическая структура ГЛС в зависимости от возраста детей.

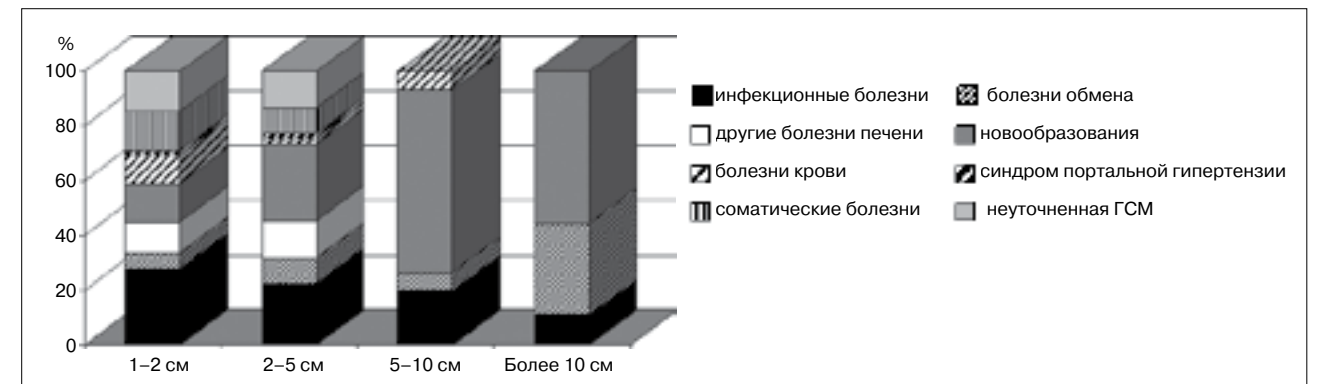


Рис. 4. Диагностическое значение степени увеличения печени ( $n=215$ ).

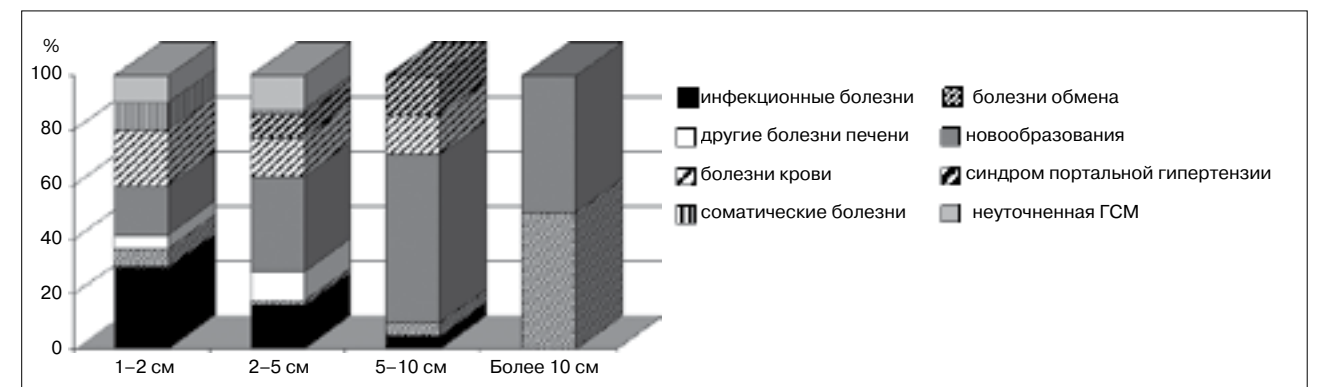


Рис. 5. Диагностическое значение степени увеличения селезенки ( $n=113$ ).

Лейкозы как причина развития ГСМ имели место в каждой возрастной группе. Опухоли печени были диагностированы только у детей раннего возраста, причем у 7 из 9 они были злокачественными. Другие редко встречающиеся болезни печени и болезни крови как причина ГЛС зафиксированы во всех возрастных группах без значимых различий. Синдром внепеченочной портальной гипертензии выявлен в трех возрастных группах с максимальным числом больных в возрасте от 4 до 7 лет. Нарушения обмена веществ наблюдались во всех возрастных группах, за исключением детей от 12 до 14 лет, причем в раннем возрасте это

были лизосомные болезни накопления, а у детей старше 7 лет — болезнь Вильсона. Соматическая патология, сопровождающаяся ГЛС, у маленьких детей была представлена фоновыми (дистрофии, рахит) заболеваниями, а в старшем возрасте — аутоиммунными.

Оценивая степень увеличения органов при различных заболеваниях, следует отметить, что большинство из них сопровождалось незначительной или умеренной гепатомегалией (рис. 4) и спленомегалией (рис. 5). Значительная гепатомегалия чаще была обусловлена новообразованиями, в частности лейкозами ( $p < 0,05$ ), причиной же

развития огромной гепатомегалии явились опухоли печени и гликогеновая болезнь. Значительная спленомегалия чаще наблюдалась при новообразованиях (р<0,05), а также при гемолитических анемиях и синдроме внепеченочной портальной гипертензии. Огромная спленомегалия была обусловлена лейкозами и болезнями накопления (болезнь Гоше). Проведенное исследование подтвердило значение степени увеличения печени и селезенки в установлении диагноза.

У 92% больных ГЛС сопровождался другими клиническими и лабораторными изменениями. Наиболее часто (более 50% от численности детей в каждой возрастной группе) наблюдались симптомы интоксикации различной степени выраженности. Симптом цитолiza выявляли у 23,6–30,4% детей. Желтуха и отклонения в физическом развитии чаще отмечались у детей раннего возраста, в то время как диспептические нарушения — у детей старше 12 лет (р<0,05). Геморрагический синдром и лимфаденопатия диагностированы у отдельных пациентов во всех возрастных группах без значимых различий.

Список литературы

- Назиров М.Р., Глашкина Т.П., Меликова Т.А.* Гепатолиенальный синдром. — Баку: Азербайджанское государственное издательство, 1970. — 142 с.
- Nazirov M.R., Glashkina T.P., Melikova T.A.* Hepatolienal syndrome. - Baku: Azerbaijan state publishing house, 1970. - 142 p.
- Ali N., Anwar M., Ayyub et al.* Hematological evaluation of splenomegaly // J. Coll. Physicians Surg Pak. — 2004. — Vol. 14(7). — P. 404-06.
- Aul C., Germing U., Meckenstock G.* Differential diagnostische Überlegungen zum Problem der Splenomegalie [Электронный ресурс] // Padiatr. prax. — 2005. — P. 69-82. Дифференциальная диагностика заболеваний селезенки у детей / Пер. с нем. Ю.М. Богданова. — Доступ: <http://medolina.ru/>
- Zuccolotto S.M., Brezolin, A.M.* Experiense in the evaluation of children with hepatosplenomegaly at a teaching ambulatori, Sao Paulo, Brasil // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. — 1998. — Vol. 40. — P. 269-75.
- Marion A.W., Baker A.J., Dhawan A.* Fatty liver disease in children // Arch. Dis. — Child. 2004. — Vol. 89. — P. 648-52.
- Пасишвили Л.М., Бобро Л.Н.* Синдром спленомегалии в практике семейного врача // Укр. тер. журн. — 2007. — № 2. — С. 112-9.
- Pasieshvili L.M., Bobro L.N.* Splenomegaly syndrome in family physician practice // Ukr. ter. zhurn. - 2007. - № 2. - P. 112-9.
- Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. В 2-х т./ Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда: Пер. с англ. — М.: Практика, 2002. — Т. 1. — 1536 с.
- Harrison’s Principles of Internal Medicine. 2 vol. set/ ed.: A.S. Fauci, E. Braunwald. English transl. - M.: Practice, 2002. - Vol. 1. - 1536 p.

Таким образом, в проведенном исследовании установлены различия показателей распространенности ГСМ неуточненной этиологии по результатам целевого профилактического осмотра, данным об обращаемости в поликлиники и результатам профилактических осмотров детей декретированных возрастов, а также выявление ГЛС преимущественно при стационарном обследовании. Это обуславливает необходимость более внимательного отношения к пропедевтическим аспектам на этапе оказания первичной медицинской помощи. В связи с наиболее частым выявлением ГЛС у детей первых 3 лет жизни и преобладанием в его структуре инфекционной патологии и новообразований от врача первичного звена требуется более пристальное внимание к данной возрастной группе. Представленная нозологическая структура ГЛС в возрастном аспекте, установление диагностического значения степени увеличения печени и селезенки, а также дополнительных симптомов могут быть полезны при проведении дифференциальной диагностики ГСМ в детском возрасте.

- Педиатрия / Под ред. Дж. Грефа: Пер. с англ. — М.: Практика, 1997. — 912 с.
- Manual of Pediatric Therapeutics / ed. by Graef, John W. - M.: Practice, 1997. - 912 p.
- Хертл М.* Дифференциальная диагностика в педиатрии. В 2 т.: Пер. с нем. М.А. Карачунского. — Новосибирск: Академия-Прэсс, 1998. — Т. 1. — 552 с.
- M. von Hertl.* Diagnostics in pediatrics. 2 vol. set: German Transl. М.А.Карачунsky. - Novosibirsk: Academy-press, 1998. - Vol. 1. - 552 p.
- Wolf A.D., Lavine J.E.* Hepatomegaly in Neonates and Children // Padiatr. Rev. — 2000. — Vol. 21. — P. 303-10.
- Hanif M., Raza J., Qureshi H.* et al. Etiology of chronic liver disease in children // J. Pak Med. Assoc. — 2004. — Vol. 54(3). — P. 119-22.
- Ian D’Agata, Williams F. Balistreri.* Evaluation of Liver Diseases in the Pediatric Patient. [Электронный ресурс] // Padiatr. Rev.— 2007. — Vol. 20(11). — P. 376-89// Заболевания печени у детей: Пер. с англ. Н.Н. Черкашина. — Доступ: <http://www.medafarm.ru>.
- Ian D’Agata, Williams F. Balistreri.* Evaluation of Liver Diseases in the Pediatric Patient. [Electronic media] // Padiatr. Rev. - 2007. - Vol. 20 (11). - P. 376-89 // Liver diseases at children: English transl. N.N.Tcherkashin. - Access: <http://www.medafarm.ru>.
- Маянский Д.Н., Зубахин А.А.* Клеточно-молекулярные механизмы формирования цирроза печени//Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 6. — С. 6-13.
- Mayansky D.N., Zubakhin A.A.* Cellular and molecular mechanisms of liver cirrhosis development// Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. - 1998. - #6. - P. 6-13.

# Основные положения Киотского согласительного совещания по проблеме гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*

А.А. Шептулин

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

## Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis: summary

A.A. Sheptulin

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow, the Russian Federation

**Цель обзора.** Изложить основные вопросы, рассматривавшиеся в ходе Киотского согласительного совещания по проблеме гастрита, связанного с инфекцией *Helicobacter pylori*.

**Основные положения.** На обсуждение экспертов были вынесены 22 вопроса, в ответах на которые сформулированы 24 положения и проведено голосование с оценкой степени рекомендации, уровня доказательности и уровня согласия. При этом уровень согласия по всем положениям превысил 80%.

Была предложена новая классификация гастрита и дуоденита, основанная на этиологическом подходе. Рекомендовано именовать больных с диспепсией, у которых эрадикационная терапия привела к стойкому клиническому эффекту и исчезновению жалоб, как пациентов, страдающих диспепсией, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, и выделять их из группы больных с функциональной диспепсией.

Для диагностики хронического гастрита предложено шире использовать современные методы магнификационной эндоскопии. Подчеркнуто, что своевременная эрадикационная терапия, проводимая до развития выраженных атрофических изменений, способна снизить риск возникновения рака желудка.

**The aim of review.** To present basic issues of *Helicobacter pylori* gastritis that were covered during Kyoto consensus meeting.

**Key points.** The panel of experts had discussed 22 questions, the answers to which resulted in formulation of 24 statements that were voted with estimation of degree of evidence, recommendation grade and consensus strength. Thus the consent rate has exceeded 80% for all statements.

New classification of gastritis and duodenitis, based on the etiological approach has been proposed. It is recommended to qualify dyspepsia cases with sustained symptomatic improvement after successful eradication therapy as *H. pylori*-associated dyspepsia, and to distinguish them from functional dyspepsia.

Broader application of magnification endoscopy methods is recommended for diagnostics of chronic gastritis. It is stressed, that the duly eradication therapy which is carried out before development of severe atrophy is capable to decrease the risk of stomach cancer.

**Conclusion.** Proceedings and conclusions of consensus can become a cornerstone for development of new international gastritis classification.

**Key words:** infection *Helicobacter pylori*, gastritis, stomach cancer.

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: [arkalshep@gmail.com](mailto:arkalshep@gmail.com); 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»  
Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: [arkalshep@gmail.com](mailto:arkalshep@gmail.com); 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow state medical university

**Заключение.** Материалы и выводы согласительного совещания могут стать основой для создания новой международной классификации гастритов.

**Ключевые слова:** инфекция *Helicobacter pylori*, гастрит, рак желудка.

С 31.01 по 01.02. 2014 г. в г. Киото (Япония) состоялось совещание, посвященное выработке согласованных рекомендаций по 4 основным вопросам: новой классификации хронического гастрита и дуоденита; выделению из функциональной диспепсии в качестве ее самостоятельной формы диспепсии, обусловленной инфекцией *H. pylori*; современным подходам к диагностике хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, и проведению эрадикационной терапии (кому, когда и как).

По результатам совещания группа известных специалистов по хроническому гастриту и инфекции *H. pylori* в составе К. Sugano (Япония), J. Tack (Бельгия), E.J. Kuipers (Нидерланды), D.J. Graham (США), E.M. El-Omar (Великобритания), S. Miura (Япония), К. Haruma (Япония), М. Asaka (Япония), N. Uemura (Япония), Р. Malfertheiner (Германия) подготовила рекомендации, которые были опубликованы в 2015 г. в журнале Gut [6]. В введении обосновывается необходимость проведения такого совещания и выработки его итогового документа.

Как известно, в настоящее время кодировка тех или иных форм хронического гастрита регламентируется Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) с использованием рубрики K29 [1]. Вместе с тем указанная классификация не включает в себя самую частую форму этого заболевания — гастрит, связанный с инфекцией (*H. pylori*). Кроме того, по мнению исследователей, упомянутая классификация не соответствует строгому этиологическому подходу, а представляет собой смесь из этиологических и фенотипических признаков и включает помимо гастрита также дуоденит, что делает необходимым ее пересмотр.

Многочратно подтверждено, что в сравнительно небольшом проценте случаев симптомы диспепсии могут быть обусловлены *H. pylori*-ассоциированным гастритом, однако помещение их, как образно подчеркивалось, «под зонтик» функциональной диспепсии не вполне корректно, в связи с чем требуется изменение статуса этой формы диспепсии с учетом современных данных о гастрите, ассоциированном с инфекцией *H. pylori*.

Совершенствование эндоскопических методов диагностики хронического гастрита, а также широкое внедрение в клиническую практику новых

методов выявления *H. pylori* (уреазный дыхательный тест, обнаружение антигена микроорганизмов в кале, серологические исследования) и оценки выраженности гастритических изменений (классификации OLGA и OLGIM) предполагают, как отмечалось в ряде выступлений, целесообразность обсуждения обоснованности их применения. Наконец, до сих пор остается неясным, в каких случаях и каким образом нужно проводить эрадикационную терапию при *H. pylori*-ассоциированном гастрите. Этот вопрос, по мнению авторов, также требует согласованного решения.

По указанным 4 позициям были сформулированы 22 клинических вопроса и в качестве ответов представлены 24 положения, которые считались утвержденными, если при голосовании они были одобрены полностью или с незначительными поправками более чем 80% участников. Этот уровень одобрения был достигнут по всем приведенным положениям. Кроме того, по системе GRADE оценивались степень рекомендаций (grade of recommendation), которая могла быть сильной (strong), умеренной (moderate) и слабой (weak), а также уровень доказательности (evidence level), подразделявшийся на высокий (high), умеренный (moderate) и низкий (low).

Первая секция итогового документа (положения 1–6) посвящена вопросам классификации гастрита, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*. Так, с **положением 1** о том, что действующая сейчас классификация гастрита, содержащаяся в МКБ-10, является непригодной, согласились 100% участников голосования. Ее недостатком является то, что она учитывает только один этиологический фактор (алкоголь) и не включает в себя инфекцию *H. pylori* как самую частую причину хронического гастрита.

Также 100%-ный уровень согласия был достигнут в отношении **положения 2**, согласно которому новая предложенная классификация гастрита, содержащаяся в МКБ-11 (версия  $\beta$ ), представляет собой шаг вперед по сравнению с предшествующим вариантом, поскольку построена по этиологическому принципу. Было подчеркнуто, что новая классификация включает в себя три основные формы гастрита — ассоциированный с инфекцией *H. pylori*, лекарственно обусловленный и аутоиммунный. Кроме того, дуоденит, который в классификации МКБ-10 указан в одной рубрике с гастритом, был выделен в качестве самостоятельной рубрики.

Киотское согласительное совещание предложило для последующего клинического апробирования уточненный вариант новой классификации гастрита. Он предусматривает следующие рубрики и подрубрики: аутоиммунный гастрит; инфекционные гастриты с такими формами, как гастрит, связанный с инфекцией *H. pylori*; гастрит, вызванный другими бактериями (*Helicobacter heilmannii*, энтерококки, микобактерии, вторичный сифилитический гастрит); флегмонозный гастрит, вирусный гастрит (энтеровирусный, цитомегаловирусный), грибковый гастрит (мукомицоз желудка, кандидоз желудка, гистоплазмоз желудка), гастрит, вызванный паразитарными инфекциями (криптоспоридии, стронгилоидоз, анизакиаз); гастриты, обусловленные экзогенными факторами (лекарственный, алкогольный, радиационный, химический, вызванный гастро-дуоденальным рефлюксом, связанные с другими экзогенными факторами), специальные формы гастритов (лимфоцитарный, болезнь Менетрие, аллергический, эозинофильный), гастриты при заболеваниях, приводимых в других классификационных рубриках (гастрит, обусловленный саркоидозом, гастрит, вызванный васкулитом, гастрит связанный с болезнью Крона).

**Положение 3**, в котором говорится, что гастрит, обусловленный инфекцией *H. pylori*, целесообразно оценивать с учетом характера изменений желудка, поскольку риск развития рака и пептической язвы зависит от варианта гастрита, получило одобрение у 97,4% экспертов. Степень этой рекомендации была определена как сильная, а уровень доказательности — как высокий. Справедливость данного положения подтверждена, по мнению экспертов, хорошо известными фактами о связи риска возникновения рака желудка с падением секреции соляной кислоты и локализацией гастритических изменений в тех или иных отделах желудка.

В **положении 4** указывается на целесообразность характеристики гастрита с учетом его гистологической картины, так как риск развития рака желудка у больных с гастритом, вызванным инфекцией *H. pylori*, зависит от распространенности и выраженности воспаления и атрофии (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 100%).

**Положение 5** содержит заключение о целесообразности рассмотрения эрозий желудка отдельно от гастрита. При этом делается вывод о зависимости естественного течения и клинической значимости эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки от этиологии, а также о необходимости их дальнейшего изучения (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — низкий, уровень согласия — 100%).

Принципиальным является **положение 6**, в котором говорится о том, что гастрит, обуслов-

ленный *H. pylori*, следует считать инфекционным заболеванием вне зависимости от того, есть у больного клинические симптомы, а также такие осложнения, как пептическая язва и рак желудка (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 100%). Практическая важность этого положения заключается в том, что оно делает обоснованным проведение эрадикационной терапии во всех случаях обнаружения *H. pylori*.

Вторая секция итогового документа включает положения 7–11, посвященные связи диспепсии с инфекцией *H. pylori*.

В **положении 7** указывается, что у части больных гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, может быть причиной возникновения симптомов диспепсии (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 100%).

Это положение является принципиально новым и может быть расценено как определенный шаг вперед в понимании связи гастрита и диспепсии. На протяжении последних 30 лет во всех Маастрихтских согласительных документах (I, II, и III пересмотров) подчеркивалось, что хронический гастрит, связанный с инфекцией *H. pylori*, не может служить причиной возникновения диспепсических симптомов. Число пациентов с сочетанием диспепсии и *H. pylori*-ассоциированного гастрита, которых надо пролечить, чтобы у одного больного исчезли жалобы (*number needed to treat*, NNT), составляло при этом 14. В настоящее время оно снизилось до 8. При этом исчезновение симптомов диспепсии через 6 месяцев после эрадикации совпадает по времени с уменьшением выраженности воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, что, по мнению участников совещания, указывает на важную роль гастрита в развитии диспепсических симптомов у данных пациентов.

Ответ на вопрос 8 о том, следует ли рассматривать диспепсию, связанную с инфекцией *H. pylori*, как самостоятельную нозологическую форму, содержит два положения: 8А и 8В.

В **положении 8А** говорится о том, что симптомы диспепсии могут быть обусловлены инфекцией *H. pylori* в том случае, если ее эрадикация приводит к их долговременному исчезновению (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 97,4%).

**Положение 8В** служит прямым продолжением предыдущего и констатирует, что этот вариант диспепсии, ассоциированной с *H. pylori*, нужно рассматривать как отдельную форму заболевания (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — умеренный, уровень согласия — 92,1%).

Таким образом, при обнаружении у больных с синдромом диспепсии инфекции *H. pylori* пред-

лагается следующий диагностический алгоритм: если после проведения эрадикационной терапии отмечается стойкое (на протяжении 6–12 месяцев) исчезновение клинических симптомов, то таких больных следует считать страдающими *H. pylori*-ассоциированной диспепсией. Если клинического эффекта эрадикации достичь не удастся или он оказывается нестойким, рекомендуется такую диспепсию считать функциональной. Естественно, этот вывод будет правомерным только в том случае, если эрадикация была проведена с применением рекомендованных в настоящее время схем, включающих наиболее эффективные ингибиторы протонной помпы (в частности, рабепразол).

В **положении 9** указывается, что эрадикация инфекции *H. pylori* служит терапией первого выбора у *H. pylori*-позитивных больных с синдромом диспепсии (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 97,4%). Как полагают участники совещания, целесообразность такой тактики обуславливается возможностью исчезновения клинических симптомов у ряда пациентов, а также снижением в дальнейшем риска развития пептической язвы и рака желудка.

В **положении 10** отмечается, что эрадикационная терапия у больных с синдромом диспепсии, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, более эффективна по сравнению с плацебо и ее проведение в таких случаях является предпочтительным (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 94,7%). Вместе с тем указывается на недостаточную изученность данного вопроса и необходимость проведения сравнительных исследований, включающих другие виды терапии.

В **положении 11** содержится рекомендация рассматривать больных с синдромом диспепсии, у которых после эрадикации *H. pylori* сохранились клинические симптомы, как пациентов, страдающих функциональной диспепсией (степень рекомендации — слабая, уровень доказательности — умеренный, уровень согласия — 97,4%). Эта рекомендация уже приводилась в комментариях к положениям 8А и 8В.

Секция 3 (положения 12–16) посвящена вопросам диагностики гастрита.

В **положении 12** говорится о том, что после соответствующего обучения врача атрофия и кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка могут быть достаточно точно диагностированы при использовании специальных методов эндоскопии (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 84,2%). В комментарии участники совещания отметили, что обычная эндоскопия не способна выявить названные изменения, однако применение хромоэндоскопии, магнификационной эндоскопии высокого разрешения и других

специальных эндоскопических методик позволяет обнаружить предраковые изменения слизистой оболочки желудка.

В **положении 13** подчеркивается, что точная оценка характера гастрита требует взятия биоптатов как из антрального отдела, так и из тела желудка (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 92,1%). При этом помимо стандартных 5 точек (антральный и фундальный отдел по малой и большой кривизне, угол желудка) необходимо взятие биопсии из всех эндоскопически измененных участков слизистой оболочки.

Ответ на вопрос 14 о целесообразности применения классификации OLGA (*Operative Link for Gastritis Assessment*) и OLGIM (*Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment*) для оценки степени риска развития рака желудка также включал в себя два положения (14А и 14В).

**Положение 14А** содержит заключение о том, что риск возникновения рака желудка коррелирует с тяжестью и распространенностью атрофического гастрита (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 94,7%). В **положении 14В** отмечается, что гистологическая оценка биоптатов слизистой оболочки по системе OLGA и OLGIM может быть полезной для стратификации риска развития рака желудка (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — низкий, уровень согласия — 97,3%). В комментарии к этим положениям участники совещания указали, что оценка выраженности и распространенности атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка по системе OLGA и OLGIM позволяет адекватно оценить риск возникновения рака.

В **положении 15** говорится о том, что применение серологических тестов с определением уровня пепсиногена I и II, а также антител к *H. pylori* может быть полезным для выявления повышенного риска развития рака желудка (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 91,9%). Далее приводятся данные, согласно которым этот неинвазивный метод диагностики атрофического гастрита помогает в оценке повышенного риска возникновения рака как у отдельного пациента, так и при популяционном скрининге.

**Положение 16** включает рекомендацию проводить — с учетом эпидемиологической ситуации — скрининг в отношении *H. pylori* в том возрасте, когда еще не развились явления атрофического гастрита и кишечной метаплазии (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — умеренный, уровень согласия — 97,3%). При этом отмечается, что такой скрининг наиболее целесообразно проводить тогда, когда уменьшается вероятность возникновения новых случаев

*H. pylori*-ассоциированного гастрита (в возрасте старше 12 лет).

Секция 4 (положения 17–22) посвящена ведению больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом.

В **положении 17** указывается, что лицам, инфицированным *H. pylori*, должна быть предложена эрадикационная терапия, если для ее выполнения нет каких-либо препятствий (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 100%). В комментарии к этому положению подчеркиваются преимущества назначения эрадикации таким лицам — у них снижается риск прогрессирования хронического гастрита, возникновения пептической язвы и рака желудка. Причинами отказа от ее проведения могут стать наличие коморбидности, высокая частота реинфекции, финансовые проблемы.

В **положении 18** говорится о том, что максимальный эффект эрадикационной терапии достигается в тех случаях, когда она осуществляется до возникновения атрофических изменений слизистой оболочки (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 100%). Основанием для этого, по мнению участников совещания, служит тот факт, что по мере развития распространенной и выраженной атрофии слизистой оболочки риск развития рака желудка экспоненциально возрастает.

**Положение 19** содержит рекомендации учитывать при выборе схем эрадикации региональные данные о их эффективности, а также о чувствительности штаммов *H. pylori* к антибиотикам. Как известно, препараты, применяемые в разных регионах, могут быть различными и определять таким образом выбор той или иной схемы эрадикационной терапии (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 100%).

Российская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует в качестве схем эрадикации первой линии стандартную тройную терапию: ингибиторы протонной помпы (ИПП) в стандартных дозах 2 раза/сут + кларитромицин по 500 мг 2 раза/сут + амоксициллин по 1000 мг 2 раза/сут — ее продолжительность в настоящее время может составлять только 14 дней, а также квадротерапию с препаратами висмута (ИПП в стандартных дозах 2 раза/сут + тетрациклин по 500 мг 4 раза/сут + метронидазол по 500 мг 3 раза/сут + висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза/сут) в течение 10–14 дней. В качестве схем второй линии считается целесообразным применение квадротерапии с препаратами висмута, а также тройной терапии с левофлоксацином (ИПП в стандартных дозах 2 раза/сут + левофлоксацин по 500 мг 2 раза/сут + амоксициллин по 1000 мг 2 раза/сут) в течение 10–14 дней. Схемы третьей линии основываются

на определении индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам [3].

При проведении эрадикационной терапии большое значение имеет правильный выбор ИПП. Последнее согласительное совещание по лечению инфекции *H. pylori* (Маастрихт IV) считает применение ИПП последних поколений (в частности, рабепразола) более эффективным по сравнению с омепразолом [5]. Минимальная ингибирующая концентрация Париета (оригинального рабепразола) в 64 раза меньше, чем у омепразола. Париет имеет преимущественно внепеченочный путь метаболизма, что в отличие от других ИПП делает его антисекреторное действие у быстрых метаболизаторов столь же выраженным, как и у медленных, и определяет, в частности, его более высокую эффективность в схемах квадротерапии по сравнению с эзомепразолом [4]. Наконец, Париет усиливает выработку желудочной слизи, обеспечивая цитопротективное действие, важное, например, при лечении больных язвенной болезнью [2].

В **положении 20** указывается, что эрадикация инфекции *H. pylori* снижает риск развития рака желудка, причем показатель снижения зависит от наличия атрофии, ее распространенности и выраженности к моменту эрадикации (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, степень согласия — 100%). Отмечается, что в определении степени риска возникновения рака большую помощь может оказать использование системы гистологической оценки изменений слизистой оболочки желудка OLGA и OLGIM.

Контроль эффективности эрадикации (**положение 21**) должен проводиться во всех случаях, причем желательно неинвазивным методом (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 100%). Такая необходимость обусловлена возможностью неудачных результатов эрадикационной терапии. Если параллельно проводится эндоскопический контроль (например, после удаления аденомы), для оценки эффективности эрадикации может быть применен гистологический метод.

В **положении 22** говорится о том, что эрадикация *H. pylori* может не полностью устранять риск развития рака желудка. Поэтому пациенты с выраженными и распространенными атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка подлежат в дальнейшем динамическому наблюдению с эндоскопическим и гистологическим контролем (степень рекомендации — сильная, уровень доказательности — высокий, уровень согласия — 97,3%). Эта рекомендация относится, в первую очередь, к больным, у которых в анамнезе была язва желудка, у кого уровень пепсиногена I составляет менее 70 нг/м, а отношение пепсиногена I к пепсиногену II — менее 3, а также к пациентам, имеющим высокий риск развития дисплазии и раннего рака желудка.

В заключение участники Киотского совещания подчеркнули его основной вывод, который предполагает признание гастрита, обусловленного *H. pylori*, инфекционным заболеванием, и необходимость проведения в случаях его выявле-

ния эрадикационной терапии вне зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов, поскольку прогрессирование хронического гастрита чревато риском развития его осложнений, включая язвенную болезнь и рак желудка.

Список литературы

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). М., 1995. Т. 1:579-80.  
1. The International statistical classification of diseases and related health problems. The 10<sup>th</sup> revision (ICD-10). М., 1995. Vol. 1:579-80.  
2. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: МЕДпресс, 2013:81-102.  
2. Prevention and treatment of chronic upper gastrointestinal diseases / Ed. V.T. Ivashkin. М.: MEDpress, 2013:81-102.  
3. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(1):87-9.

3. Diagnostics and treatment of infection *Helicobacter pylori* at adults: guidelines of the Russian gastroenterological association. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(1):87-9.  
4. Kuo C.H., Wang S.S., Hsu W.H., et al. Rabeprazole can overcome the impact of CYP2C19 polymorphism on quadruple therapy. Helicobacter 2010; 15:265-72.  
5. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV Florence Consensus Report. Gut 2012; 61:646-64.  
6. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015; 64:1353-67.

Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки

В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов, С.В. Васильев, Е.Г. Григорьев, В.В. Дудка, Б.Н. Жуков, О.Ю. Карпухин, А.М. Кузьминов, В.Ф. Куликовский, Т.Л. Лапина, А.В. Лахин, И.В. Маев, А.И. Москалев, А.В. Муравьев, В.В. Половинкин, Е.А. Полуэктова, Ю.М. Стойко, В.М. Тимербулатов, А.С. Трухманов, С.А. Фролов, Г.И. Чибисов, О.С. Шифрин, А.А. Шептулин, И.Л. Халиф, А.Г. Эфрон, В.В. Яновой

Diagnostics and treatment of diverticular disease of the colon: guidelines of the Russian gastroenterological Association and Russian Association of Coloproctology

V.T. Ivashkin, Yu.A. Shelygin, S.I. Achkasov, S.V. Vasilyev, Ye.G. Grigoryev, V.V. Dudka, B.N. Zhukov, O.Yu. Karpukhin, A.M. Kuzminov, V.F. Kulikovsky, T.L. Lapina, A.V. Lakhin, I.V. Mayev, A.I. Moskalev, A.V. Muravyev, V.V. Polovinkin, Ye.A. Poluektova, Yu.M. Stoyko, V.M. Timerbulatov, A.S. Trukhmanov, S.A. Frolov, G.I. Chibisov, O.S. Shifrin, A.A. Sheptulin, I.L. Khalif, A.G. Efron, V.V. Yanovoy

Предлагаемые рекомендации служат руководством для практикующих врачей, осуществляющих ведение и лечение пациентов с дивертикулярной болезнью, и подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области.

Рекомендации включают в себя следующие разделы: общую часть, классификацию, клиническую картину, диагностику, лечение, профилактику и скрининг. В основе лежат сведения из базы данных PubMed, MEDLINE, Cochrane Collaboration, the Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeon, Oxford Center for Evidence based Medicine — Levels of Evidence.

По ходу изложения в разработанных рекомендациях даются пояснения об уровне доказательности (УД) отдельных положений согласно классификации Оксфордского центра доказательной

медицины — табл. 1 [64]. В зависимости от достоверности для приводимых положений определены степени рекомендаций (СР) — А, В, С, D\*.

Данные рекомендации составлены Российской гастроэнтерологической ассоциацией и общественной организацией «Ассоциация колопроктологов России», в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которым предложено прокомментировать прежде всего то, насколько трактовка доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания. Комментарии, полученные от врачей амбулаторного звена, тщательно систематизировались и обсуждались на совещаниях экспертной группы.

Внесенные изменения были представлены для дискуссии на заседании профильной комиссии «Колопроктология» Экспертного совета Минздрава России 13 сентября 2013 г. Проект рекомендаций был повторно рецензирован неза-

\* Подробнее о степени рекомендаций см. «Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии», 2015, № 1, с. 49.

висимыми экспертами и врачами амбулаторного звена. Для окончательной редакции и контроля качества представленные рекомендации 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.

1. Общая часть

1.1. Терминология

*Дивертикул* — это грыжевидное выпячивание стенки полого органа. По строению дивертикулы разделяют на истинные, в которых прослеживаются все слои полого органа, и ложные, в стенке которых отсутствует мышечный и подслизистый слой. По происхождению дивертикулы делятся на врожденные и приобретенные. Истинные дивертикулы по преимуществу врожденные, ложные — приобретенные. По морфофункциональным особенностям выделяют пульсионные дивертикулы, возникающие в результате действия внутрипросветного давления на стенку полого органа, и тракционные, формирующиеся в результате фиксации органа и деформации его стенки. *Дивертикулез* — наличие множественных дивертикулов полого органа.

*Дивертикулез ободочной кишки* — это состояние, при котором в толстой кишке имеется хотя бы один дивертикул. При дивертикулезе ободочной кишки дивертикулы по происхождению приобретенные, по строению — ложные, по морфофункциональным особенностям — пульсионные. Преобладающая локализация — ободочная кишка, в прямой кишке образуются крайне редко.

Выделяют два типа дивертикулеза — «западный» и «восточный». При «западном» типе в первую очередь поражаются левые отделы ободочной кишки. В 95% дивертикулы располагаются в сигмовидной или сигмовидной и нисходящей обо-

дочной кишке. Наибольшее количество и высокая плотность их расположения отмечаются в сигмовидной кишке. Эти показатели снижаются в проксимальном направлении, однако нередко бывает сегментарное поражение, когда дивертикулы, например, определяются в сигмовидной и поперечной ободочной кишке, а в других отделах их нет. Преимущественная географическая распространенность «западного» типа дивертикулеза — США, Канада, Европа, Россия, Австралия.

«Восточный» тип характерен для стран Дальнего Востока и Юго-Восточной Азии. При этом дивертикулы локализуются в слепой и восходящей ободочной кишке. Распространенность данного типа в десятки и сотни раз ниже по сравнению с «западным» вариантом и в настоящих рекомендациях он не рассматривается.

*Дивертикулярная болезнь* — заболевание, характеризующееся клиническими проявлениями воспалительного процесса и его возможными осложнениями — абсцедированием, перфорацией дивертикулов, образованием свищей, перитонитом, а также кровотечением. Клинические, морфологические и функциональные проявления заболевания определяются патологическими изменениями, как минимум, одного из дивертикулов [3, 6].

1.2. Распространенность

До начала XX века дивертикулы ободочной кишки и связанные с ними осложнения относились к области казуистики и лишь в 1916 г. дивертикулярная болезнь впервые упоминается в англоязычном руководстве по заболеваниям *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). В 1930 г. в странах западной цивилизации частота встречаемости дивертикулов по данным аутопсий колебалась в пределах 2–10%, а в 1969 г. уже составляла 35–50%.

В США к концу 60-х годов прошлого века ежегодно по поводу дивертикулярной болезни госпитализировались 130 тысяч человек [43].

Таблица 1

Уровни доказательности рекомендаций на основании классификации Оксфордского центра доказательной медицины

| Уровень доказательности | Тип исследования                                                                           |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1a                      | Систематический обзор гомогенных рандомизированных исследований 1 уровня                   |
| 1b                      | Рандомизированное исследование с узким доверительным интервалом                            |
| 2a                      | Систематический обзор гомогенных когортных исследований                                    |
| 2b                      | Когортное исследование или клиническое исследование с низким качеством рандомизации        |
| 3a                      | Систематический обзор гомогенных исследований типа «случай—контроль»                       |
| 3b                      | Исследование типа «случай—контроль»                                                        |
| 4                       | Серия случаев и когортные исследования или исследования «случай—контроль» низкого качества |
| 5                       | Мнение экспертов без тщательной критической оценки                                         |

В настоящее время это число утроилось и составляет 71–126 госпитализаций на 100 тысяч в год. Аналогичная картина наблюдается в Канаде, Великобритании, Германии и Финляндии. В 2006 г. затраты на лечение таких больных в США превысили 2,6 миллиарда долларов [24].

Заболеваемость дивертикулезом в СССР в 1970 г. составляла 2–3 случая на 100 тысяч населения, в 1979 г. — уже 17 случаев. По данным ГНЦ колопроктологии, в 2002 г, среди колопроктологических больных, согласно результатам рентгеноэндоскопических исследований, частота обнаружения дивертикулов ободочной кишки составляла 14,2%, а в 2012 г. — 28,8%.

В странах Азии и Африки заболевание встречается редко. Среди потомков иммигрантов из этих стран выявляемость дивертикулярной болезни не отличается от таковой у коренных групп населения.

Частота дивертикулеза увеличивается с возрастом. Так, до 40 лет это заболевание диагностируется менее чем у 5% населения, в возрасте 40–50 лет — у 5–10%, 50–60 лет — у 14%, у лиц старше 60 лет — в 30%, старше 80 лет — в 60–65% случаев. Среди мужчин и женщин распространенность заболевания приблизительно одинаковая. Вероятность перехода дивертикулеза в состояние дивертикулярной болезни составляет 5–20%. При этом у 75% больных развивается острый дивертикулит, а у 25% — другие осложнения. Перфорация дивертикула является 4-й по частоте среди причин экстренного хирургического вмешательства после острого аппендицита, перфоративной гастродуоденальной язвы и кишечной непроходимости, а также 3-й — при формировании кишечных стом. При дивертикулярной болезни частота развития внутрибрюшного абсцесса или перитонита составляет 3,5–4 случая на 100 тысяч человек в год [19, 24, 35]. Толстокишечные кровотечения как осложнение дивертикулярной болезни возникают у 3–15% пациентов. Доля дивертикулярной болезни среди других причин толстокишечных кровотечений колеблется от 20 до 40% [58].

Смертность при дивертикулярной болезни составляет в течение 30 дней 4,7%; на протяжении 1 года от осложнений умирают 9,8% больных [35, 44].

1.3. Патогенез

Стенка дивертикула представлена слизистой оболочкой, тонким соединительнотканным слоем, образующимся из дегенерировавших мышечного и подслизистого слоев. В дивертикуле различают устье, шейку, тело и дно.

Дивертикул может быть окружен жировой тканью, если располагается в жировом подвеске или брыжейке ободочной кишки, либо поверхностный слой дивертикула может быть представлен серозной оболочкой, если он располагается

в интраперитонеальной части кишки. Если дно дивертикула не выходит за пределы стенки, то такой дивертикул называют *неполным* или *интрамуральным*.

Размеры дивертикулов колеблются в пределах от 1 до 150 мм, составляя в среднем 3–8 мм. Устья дивертикулов располагаются вблизи лент мышечного продольного слоя. В этих местах конечные ветви прямых сосудов проходят сквозь циркулярный мышечный слой в подслизистое сосудистое сплетение.

Кровоснабжение дивертикула осуществляется за счет сосудов подслизистого слоя, плотно расположенных в области шейки образования. От этих сосудов отходит конечная ветвь, которая достигает дна дивертикула.

Возникновение дивертикулов в стенке ободочной кишки, в первую очередь, обусловлено изменением механических свойств соединительной ткани. При повышении внутрипросветного давления это приводит к пролапсу слизистой через «слабые» участки кишечной стенки — места прохождения сквозь нее сосудов.

Причинами развития «слабости» соединительной ткани являются преобладание в рационе рафинированной пищи животного происхождения и недостаток нутриентов растительного происхождения, в том числе грубой волокнистой клетчатки. Экспериментально было доказано, что при таком рационе существенно увеличивается число поперечных сшивок в коллагеновых волокнах, достоверно растет доля коллагена III типа и возрастает концентрация эластина. Это снижает растяжимость и вязкоупругие свойства соединительной ткани, делает ее более плотной и хрупкой. Помимо дивертикулеза, эти изменения характерны для процессов старения. Совокупное действие обоих факторов приводит к значительному росту заболеваемости дивертикулезом от 10% в возрасте 40 лет до 60% в возрасте 70 лет. В 3 раза реже дивертикулы выявляют у вегетарианцев и чаще — у лиц с ожирением, сниженной двигательной активностью, а также при врожденных дефектах структуры соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса—Данлоса, поликистоз почек) [19].

Дефицит растительной клетчатки, кроме того, приводит к уменьшению объема и повышению плотности каловых масс, что инициирует нарушения двигательной активности ободочной кишки: даже на незначительное раздражение она реагирует в виде хаотичных сокращений перемешивающего типа. Как следствие, формируются короткие замкнутые сегменты с повышенным внутрипросветным давлением. Параллельно с этим в стенке кишки снижается число клеток Кахаля (основных пейсмейкеров моторики) и уменьшается количество нейронов в интрамуральных ганглиях, что, в свою очередь, усиливает выраженность наруше-

ний двигательной активности, образуя порочный круг [3, 43, 56].

В основе развития *дивертикулярной болезни* в отличие от *дивертикулёза* лежат воспалительные изменения в стенке дивертикулов. Задержка эвакуации содержимого из тела дивертикула через его узкую шейку приводит к образованию плотного комка, называемого фекалитом. При полной обструкции шейки дивертикула в его теле развиваются процессы воспаления, а в просвете накапливается экссудат. Если в результате размягчения фекалита воспалительным экссудатом не происходит его эвакуация через шейку в просвет кишки, то развивается реактивное воспаление окружающих дивертикул тканей, а затем — пропитывание окружающих тканей воспалительным экссудатом. В зависимости от реактивных свойств организма и вирулентности инфекционного агента воспаление может варьировать от незначительного отека окружающей кишку жировой клетчатки до перфорации дивертикула с развитием перитонита [3, 46, 53].

После стихания процессов острого воспаления структурная целостность стенки дивертикула полностью не восстанавливается. Дефекты стенки при этом заполняются грануляционной тканью, которая находится в постоянном контакте с агрессивным содержимым толстой кишки при высокой концентрации в нем микроорганизмов. Так как мышечный и подслизистый слои в дивертикуле отсутствуют, при разрушении базальной мембраны и собственной пластинки слизистой содержимое кишки контактирует не со стенкой кишки, а с околокишечной клетчаткой, создавая условия для перехода процесса в хроническую форму и развития рецидивов дивертикулита.

При дивертикулярной болезни в стенке ободочной кишки возникают специфические изменения мышечного слоя в виде его разволокнения и утолщения, но не за счет гипертрофии, а вследствие деформации по типу синусоиды. Эти изменения максимально выражены в области воспаленного дивертикула и постепенно убывают по мере удаления от источника воспаления.

Механизм развития кровотечения из дивертикула состоит в том, что при эвакуации фекалита через шейку в ее узкой части происходит повреждение рыхлой отечной слизистой. Именно в этом месте шейку дивертикула обвивают конечные ветви *vasa recta*.

3. Классификация

3.1. Современные классификации дивертикулярной болезни

Универсальной классификации дивертикулярной болезни ободочной кишки не существует. Большинство современных специалистов при-

держиваются следующей принципиальной иерархии (табл. 2).

Одной из наименее дифференцируемых форм заболевания является клинически выраженный дивертикулёз. К этой категории относят лиц с дивертикулами ободочной кишки, предъявляющих какие-либо жалобы (чаще функционального характера), источником которых нельзя не считать толстую кишку, но без каких-то прямых или косвенных признаков существующего или ранее перенесенного воспаления.

Для определения распространенности воспалительного процесса при острых осложнениях широко применяется классификация Хинчи (1978) [31]:

I стадия — периколический абсцесс или инфильтрат,

II стадия — тазовый, внутрибрюшной или ретроперитонеальный абсцесс,

III стадия — генерализованный гнойный перитонит,

IV стадия — генерализованный каловый перитонит.

В Германии и центральной Европе распространена классификация Хансена—Штока (1999) [30].

Стадия 0. Дивертикулёз.

Стадия 1. Острый неосложненный дивертикулит.

Стадия 2. Острый осложненный дивертикулит: а) перидиверкулит / флегмонозный дивертикулит;

б) дивертикулярный абсцесс (прикрытая перфорация дивертикула);

с) свободная перфорация дивертикула.

Стадия 3. Хронический дивертикулит.

Классификации Хинчи и Хансена—Штока имеют эмпирическое происхождение. Классификацию Хинчи, созданную для определения выраженности и распространенности острых осложнений, часто и ошибочно применяют для диагностики хронических осложнений. В классификации Хансена—Штока нет места большинству вариантов хронических осложнений.

Осложнения дивертикулярной болезни целесообразно разделять на острые и хронические (табл. 3).

В группу *острых осложнений* входят воспалительные осложнения или кровотечения, впервые возникшие в жизни. При остром воспалении наблюдается каскад типовых реакций, направленных на ликвидацию повреждающего агента. Если же повреждающий агент продолжает действовать, то происходит наложение разных фаз воспаления друг на друга и заболевание становится хроническим.

К *хроническим формам* следует относить ситуации, когда добиться ликвидации воспалительного процесса не удается в течение более 6 недель или в этот срок и позже развивается рецидив воспаления.

Таблица 2

Определение и классификационные признаки состояний, связанных с дивертикулами ободочной кишки

| Определение                           | Классификационные признаки                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| А. Дивертикулёз ободочной кишки       | 1. Наличие дивертикулов<br>2. Отсутствие каких-либо симптомов, причиной которых могут быть дивертикулы                                                                                                                                                               |
| Б. Клинически выраженный дивертикулёз | 1. Наличие дивертикулов<br>2. Наличие клинической симптоматики, происхождение которой может быть связано с формированием дивертикулов в кишке<br>3. Отсутствие признаков воспалительного процесса или кровотечения, источником которых является один из дивертикулов |
| В. Дивертикулярная болезнь            | 1. Наличие дивертикулов<br>2. Наличие воспалительного процесса или кровотечения, источником которых является один или несколько дивертикулов ободочной кишки                                                                                                         |

Таблица 3

Осложнения дивертикулярной болезни

| Острые осложнения                                                                                 | Хронические осложнения                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I. Острый дивертикулит                                                                            | I. Хронический дивертикулит: рецидивирующее течение — непрерывное течение — латентное течение                                                          |
| II. Острый паракишечный инфильтрат (периколическая флегмона)                                      | II. Стеноз                                                                                                                                             |
| III. Перфоративный дивертикулит:<br>а — абсцесс<br>б — гнойный перитонит<br>с — каловый перитонит | III. Хронический паракишечный инфильтрат: рецидивирующее течение — непрерывное течение<br>IV. Свищи ободочной кишки:<br>а — внутренние<br>б — наружные |
| IV. Толстокишечное кровотечение                                                                   | V. Рецидивирующее толстокишечное кровотечение                                                                                                          |

Под *дивертикулитом* понимают состояние, когда воспаление локализуется в самом дивертикуле и распространяется на прилежащую клетчатку и стенку кишки на расстояние менее чем 7 см без вовлечения в воспалительный процесс брюшной стенки или других органов брюшной полости.

*Острый паракишечный инфильтрат (периколическая флегмона)* — это острый воспалительный процесс, при котором воспалительный экссудат пропитывает соседние ткани и близлежащие органы, формируя пальпируемое опухолевидное образование размером ≥7 см без четких границ.

*Хроническим паракишечным инфильтратом* называют хронический воспалительный процесс, при котором формируется опухолевидное образование в брюшной полости и малом тазу размером ≥7 см или воспаление распространяется на соседние органы.

Под *перфоративным дивертикулитом* понимают разрушение стенок дивертикула воспалительным экссудатом с формированием гнойной полости (абсцесса) или развитием перитонита.

*Абсцессы* подразделяются на периколические, тазовые и отдаленные. *Периколический*

*абсцесс* может локализоваться на месте разрушенного дивертикула, в брыжейке кишки или прикрыт ею и стенкой живота. *Тазовый абсцесс* формируется, если его стенками помимо кишки и стенки таза является, как минимум, один из тазовых органов. К *отдаленным абсцессам* относят межпетельные гнойники, находящиеся вне полости малого таза, а также при локализации их в других анатомических областях брюшной полости.

*Перитонит*, как и при других гнойно-воспалительных заболеваниях брюшной полости, дифференцируют по характеру экссудата (серозный, фибринозный, гнойный, каловый) и распространенности (местный, диффузный, разлитой).

Выделены три варианта клинического течения хронических осложнений.

*Непрерывное течение* — это: а) сохранение признаков воспаления (по данным объективных и дополнительных методов обследования) без тенденции к их регрессу в течение не менее 6 недель с начала лечения острого осложнения; б) возврат клинической симптоматики в течение 6 недель после проведенного лечения. Непрерывное клиническое течение всегда наблюдается при свищах

ободочной кишки и стенозе, возможно при хроническом дивертикулите и хроническом паракишечном инфильтрате ( $\leq 30\%$ ).

*Рецидивирующее течение* — это вариант течения хронических осложнений, когда после полной ликвидации клинических проявлений осложнения оно развивается повторно. В интервалах между обострениями пациенты жалоб не предъявляют, а данные объективного и дополнительного обследований свидетельствуют об отсутствии классифицирующих признаков осложнений. Рецидивирующее течение наблюдается при хроническом дивертикулите, хроническом паракишечном инфильтрате, толстокишечных кровотечениях.

*Латентное течение* — наличие признаков хронических осложнений без клинической манифестации. К латентному варианту относят ситуацию, когда при эндоскопическом исследовании выявляют дивертикул с гнойным отделяемым без каких-либо клинических проявлений и без признаков перехода воспаления на окружающую клетчатку. Кроме того, латентное течение констатируют если имеет место разрушение дивертикула с формированием паракишечной полости («неполный внутренний свищ») без соответствующей симптоматики в виде эпизодов болей, лихорадки или наличия опухолевидного образования в брюшной полости или тазу.

Латентное течение характерно также для стеноза ободочной кишки, ведущим признаком которого является нарушение проходимости по кишке. Образование рубцово-воспалительной стриктуры в такой ситуации происходит в течение длительного времени ( $\geq 2$  лет) и не сопровождается яркими клиническими проявлениями, а незначительная коррекция диеты приводит к разрешению симптомов осложнения. При этом хронический воспалительный процесс локализуется преимущественно интрамурально, а не в окружающих тканях, как при хроническом паракишечном инфильтрате.

*Свищи ободочной кишки* разграничивают на внутренние и наружные. К внутренним относят коло-везикальные, коло-вагинальные, коло-цервикальные, илео-колические. Другие варианты внутренних свищей, например образование свища с тощей кишкой, маточной трубой, уретрой, мочеточником, крайне редки, но описаны в специальной литературе. К редким принадлежат также случаи, когда гнойная полость имеет патологическое сообщение с внешней средой как через переднюю брюшную стенку, так и органы брюшной полости и/или таза.

### 3.2. Код по МКБ-10

Класс — Болезни органов пищеварения (XI). Блок — Другие болезни кишечника K55–K63. Коды — K57.2; K57.3. Название: Дивертикулярная болезнь толстой кишки с про-

бодением и абсцессом, Дивертикулярная болезнь толстой кишки без прободения и абсцесса.

### 3.3. Формулировка диагноза

При формулировании диагноза необходимо указать клинический вариант состояния пациента согласно приведенным в табл. 2 классификационным признакам. Например: «Дивертикулез ободочной кишки», «Клинически выраженный дивертикулез», «Дивертикулярная болезнь».

При дивертикулярной болезни должен быть указан характер осложнения (см. табл. 3), Например: «Дивертикулярная болезнь. Острый паракишечный инфильтрат»; «Дивертикулярная болезнь. Перфоративный дивертикулит, разлитой гнойный перитонит»; «Дивертикулярная болезнь. Сигмо-везикальный свищ»; «Дивертикулярная болезнь. Хронический дивертикулит, непрерывное течение».

## 4. Клиническая картина и диагностика

### 4.1. Дивертикулез

Дивертикулезу как таковому свойственно бессимптомное течение. Цель обследования пациента с дивертикулезом — исключение осложнений при их латентном клиническом течении. Для этого необходимы трансабдоминальное УЗИ, ирригоскопия и колоноскопия. В ходе выполнения диагностической программы оценивают локализацию, число, размеры дивертикулов, а также толщину и эластичность кишечной стенки.

### 4.2. Клинически выраженный дивертикулез

Клиническая картина данного варианта заболевания схожа с таковой при синдроме раздраженного кишечника. Более того, в настоящее время остается неизвестным, является ли клинически выраженный дивертикулез самостоятельной формой заболевания или же так протекает синдром раздраженного кишечника на фоне дивертикулеза. Пациенты при этом жалуются на периодические боли в животе, чаще в левых и нижних отделах. Выраженность болей значительно варьирует от незначительных до интенсивных. Больные также могут отмечать периодические запоры и поносы, вздутия живота. Диагноз устанавливают при наличии дивертикулов, отсутствии прямых или косвенных признаков воспаления, эпизодов осложнений в анамнезе. Диагностическая программа включает трансабдоминальное УЗИ (у женщин дополнительно — трансвагинальное УЗИ), ирригоскопию и колоноскопию.

Разработку полной программы обследования пациента при неосложненном дивертикулезе, подозрении на острый дивертикулит или разви-

тии иных осложнений, а также при проведении дифференциальной диагностики определяет конкретная клиническая ситуация.

### Обязательные лабораторные исследования

• Общий анализ крови — при дивертикулезе возможен лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ. Тем не менее нормальное содержание в крови лейкоцитов не исключает наличие острого дивертикулита. В случае кровотечения отмечаются признаки железодефицитной анемии (снижение содержания гемоглобина, количества эритроцитов, цветового показателя).

• Общий анализ мочи проводится для исключения поражения мочевых путей, например мочевого инфекций, пиелонефрита, мочекаменной болезни (в рамках дифференциальной диагностики). При образовании кишечно-мочепузырного свища возможно обнаружение в моче лейкоцитов, эритроцитов, компонентов кишечного содержимого, бактерий, специфичных для кишечника.

• Копрограмма — в случае развития осложнений могут быть выявлены признаки, подтверждающие наличие воспаления: нейтрофильные лейкоциты, большое количество макрофагов, десквамированный эпителий.

• Анализ кала на скрытую кровь положительный и при микроперфорации, и при кровотечении.

### Дополнительные лабораторные исследования

При наличии в клинической картине диареи, гематохезии проводят исследование на кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез и т. д.)

Женщинам детородного возраста рекомендуется тест на беременность (для исключения внематочной беременности).

При недавнем проведении антибактериальной терапии следует исключить псевдомембранозный колит с помощью выявления в каловых массах токсина А и В *Clostridium difficile*.

Для дифференциальной диагностики с функциональными заболеваниями кишечника показано исследование фекального кальпротектина.

При наличии гипохромной анемии требуется определение концентрации сывороточного железа, *общей железосвязывающей способности крови* (ОЖССК), среднего содержания гемоглобина в эритроците.

Показатели коагулограммы, гематокрит изучают при подозрении на кишечное кровотечение.

В динамике (в случае изменений при первом исследовании) проводят:

• клинический анализ крови;

• определение концентрации сывороточного железа, ОЖССК, среднего содержания гемоглобина в эритроците;

- анализ кала на скрытую кровь;
- общий анализ мочи.

Необходимо подтверждение наличия дивертикула (дивертикулов) с помощью визуализирующих методов исследования.

### Обязательные инструментальные методы обследования

• Колоноскопия — проводится при неосложненном дивертикулезе; при осложнениях колоноскопия противопоказана из-за риска перфорации. Характерные эндоскопические признаки дивертикулеза — наличие единичных или множественных устьев дивертикулов в стенке кишки. При подозрении на опухоль во время эндоскопического исследования кишечника проводят прицельную биопсию с последующим гистологическим и цитологическим анализом биоптатов.

• Всем пациентам с подозрением на осложненный дивертикулез необходимо проведение обзорной рентгенографии брюшной полости (в положении стоя и лежа) для исключения перфорации дивертикула, кишечной непроходимости. Пневмоперитонеум вследствие перфорации обнаруживают у 3–12% больных с острым дивертикулитом.

• УЗИ особенно показано как инициальный метод исследования при подозрении на острый дивертикулит (обострение хронического), острый живот, при наличии инфильтрата в брюшной полости. Выявляют признаки дивертикулита — локальное утолщение стенки кишки, отек, болезненность пораженного отдела кишки при исследовании. По показаниям назначают УЗИ мочевого пузыря, почек, половых органов.

• Контрастное рентгенологическое исследование.

• Ирригоскопию с бариевой клизмой проводят с целью выявления дивертикулов толстой кишки (при ее выполнении не исключен риск диагностических ошибок); противопоказана при осложнениях в острый период.

• Рентгенологическое исследование тонкой кишки рекомендуется при подозрении на наличие в ней дивертикулов. Для диагностики дивертикула Меккеля барий вводят через зонд за связку Трейтца.

• КТ-энтероколонография — метод выбора при остром течении заболевания, когда проведение инвазивных методов исследования чревато развитием осложнений.

### Дополнительные инструментальные методы обследования

• Цистоскопия и цистография — для диагностики пузырно-кишечных свищей.

• Внутривенная урография позволяет обнаружить вовлечение в воспалительный процесс мочеточников.

- Ангиография — диагностический метод, применяемый при кровотечении из дивертикула. Возможно проведение лечебных мероприятий посредством эмболизации кровоточащего сосуда.

- Фистулография используется для выявления свищей.

- При неинформативности проведенного исследования необходимо обсудить целесообразность лапароскопии, в большей степени позволяющей исключить другие заболевания и установить тем самым диагноз осложненной дивертикулярной болезни. Следует иметь в виду, что лапароскопия сама по себе может быть чревата ятрогенными осложнениями.

#### 4.3. Острые воспалительные осложнения

Клиническая картина острых осложнений зависит от выраженности и распространенности воспалительного процесса.

Так, *острый дивертикулит*, в первую очередь, проявляет себя болями, которые, локализуясь в левой подвздошной области. Наряду с этим, в зависимости от анатомического расположения в брюшной полости воспаленного сегмента, пациенты могут предъявлять жалобы на боли в левой боковой, правой подвздошной и гипогастральной областях. Боли могут быть приступообразными или постоянными, умеренными, не требующими назначения анальгетиков, или выраженными. В большинстве наблюдений сопровождаются лихорадкой и лейкоцитозом. Другие симптомы, такие как вздутие, задержка стула, частый жидкий стул, тошнота, нарушение мочеиспускания и рвота встречаются реже. При пальпации живота и/или бимануальном (влагалищном или ректальном) исследовании определяется болезненный, относительно подвижный сегмент сигмовидной кишки тестоватой или плотной консистенции. Общее состояние больных при остром дивертикулите удовлетворительное [2, 3, 6].

При *остром паракишечном инфильтрате (периколической флегмоне)* клиническая симптоматика более выражена, что обусловлено большей интенсивностью и распространенностью воспалительного процесса. Закономерности локализации болей такие же, как при остром дивертикуле, однако интенсивность их значительно выше и практически всегда возникает необходимость назначения анальгетиков.

Отличительным признаком данного варианта острого осложнения является наличие в брюшной полости или полости таза опухолевидного образования, не имеющего четких границ. Возможны умеренное напряжение мышц передней брюшной стенки и слабо выраженные симптомы раздражения брюшины. Пальпация живота в области инфильтрата достаточно болезненная, а подвижность его ограничена за счет фиксации к передней брюшной стенке, стенкам таза или другим

органам. Постоянным признаком периколической флегмоны служит лихорадка, у двух третей пациентов температура тела выше 38 °С. В зависимости от выраженности интоксикации отмечаются тахикардия, сухость во рту, тошнота и рвота. Более ¾ пациентов жалуются также на вздутие живота и нарушения стула.

Выраженные нарушения кишечной проходимости при периколической флегмоне встречаются редко. Механизм развития этого симптома связан со сдавлением кишки воспалительным инфильтратом извне, внутрестеночный компонент воспаления здесь малозначим. Функция кишечника достаточно быстро восстанавливается после начала антибактериальной терапии на фоне ограничений в диете и назначения масляных слабительных. Общее состояние больных при периколической флегмоне удовлетворительное или реже среднетяжелое.

Клиническая картина при *перфоративном дивертикулите* (абсцесс брюшной полости, гнойный или каловый перитонит) не имеет специфических особенностей, указывающих на дивертикулярную болезнь.

При *остром периколическом абсцессе* гнойная полость локализуется либо в брыжейке сигмовидной кишки, либо в тазу, либо прилежит к передней брюшной стенке. Больные в такой ситуации жалуются на достаточно четко локализованные, постоянные боли в левых и нижних отделах живота; признаки интоксикации выражены умеренно. Усиление болей и распространение их на прилежащие анатомические области, нарастание признаков интоксикации, лихорадка выше 37,5 °С, сухость во рту, тошнота, рвота, тахикардия более 100 уд./мин и наличие симптомов раздражения брюшины характерны в случае вскрытия гнойника в брюшную полость с развитием перитонита. Перфорация дивертикула в свободную брюшную полость с развитием калового перитонита имеет внезапное начало в виде острых интенсивных болей, быстро принимающих разлитой характер и сопровождающихся клинической картиной интоксикации с присоединением симптомов раздражения брюшины и лихорадки [2, 3, 6, 53]. Лабораторные исследования включают общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи для верификации и определения выраженности воспалительных реакций. При перфоративном дивертикулите по сравнению с острым дивертикулитом и острым паракишечным инфильтратом снижен уровень натрия в крови (<136 ммоль/л), повышен уровень С-реактивного белка (>50 мг/л) [61].

**Диагностические задачи** при острых воспалительных осложнениях дивертикулярной болезни включают:

- а) верификацию дивертикула ободочной кишки как источника осложнений (отек и уплотнение

- прилежащей к воспаленному дивертикулу клетчатки, разрушение стенок дивертикула с формированием паракишечной полости, выход воздуха или контрастного вещества через устье одного из дивертикулов);

- б) определение клинического варианта острых осложнений (острый дивертикулит, периколическая флегмона, абсцесс, гнойный перитонит, каловый перитонит);

- в) оценку распространенности воспалительного процесса (вовлечение брюшной стенки, забрюшинного пространства при периколической флегмоне, локализация и размеры гнойной полости при абсцессе, при перитоните — распространенность поражения брюшины и определение характера экссудата);

- г) оценку выраженности интоксикации.

Помимо клинического обследования, первостепенное значение имеют ультразвуковое исследование брюшной полости и *компьютерная томография* — КТ (**УД — 2а-3а; СР — В**) [40]. Трансабдоминальное УЗИ у женщин целесообразно дополнять трансвагинальным исследованием. Информативность КТ повышается при использовании внутривенного контрастирования. Диагностическая ценность УЗИ, КТ и МРТ одинакова. При этом УЗИ имеет преимущество как метод, исключающий дополнительную лучевую нагрузку, в связи с чем рекомендуется для контроля эффективности лечения. Внутривисцеральное контрастирование при КТ следует проводить осторожно, так как высока вероятность перфорации воспаленного дивертикула. Кроме того, при наличии прикрытой перфорации проведение такого исследования может спровоцировать ее трансформацию в свободную брюшную полость. Из этих же соображений ограничено применение колоноскопии, которую целесообразно выполнять после стихания явлений острого воспаления. Ирригоскопия с использованием сульфата бария при острых осложнениях должна быть ограничена. Предпочтение при данном методе исследования следует отдавать водорастворимым контрастным веществам. Информативная ценность ирригоскопии при острых осложнениях достоверно ниже УЗИ и КТ.

Эндоскопические исследования необходимы только для решения задач дифференциальной диагностики, в первую очередь в отношении рака и воспалительных заболеваний кишечника. При невозможности исключить опухолевый процесс проведение колоноскопии в острой фазе воспаления показано, если по данным КТ нет выхода воздуха за пределы кишечной стенки (**УД — 1б; СР — В**) [39].

**Дифференциальная диагностика** при острых воспалительных осложнениях требует исключения таких заболеваний, как аппендицит, опухолевая патология органов брюшной полости и поло-

сти таза, острый колит вирусного или бактериального происхождения, острые воспалительные заболевания мочеполовой сферы, болезнь Крона, язвенный колит, острые заболевания жировых подвесков ободочной кишки (заворот, воспаление, некроз).

#### 4.4. Хронические воспалительные осложнения

При хроническом дивертикулите клинические проявления варьируют в зависимости от характера и выраженности воспалительного процесса. Основным проявлением заболевания являются боли незначительной или умеренной интенсивности в левых и нижних отделах живота.

При *латентном течении хронического дивертикулита* клинических признаков заболевания нет, а диагноз устанавливают по данным дополнительных методов обследования.

В случае *непрерывного течения хронического дивертикулита* боли на протяжении суток то периодически усиливаются, то ослабевают. Возможна иррадиация их в поясничную, правую подвздошную и эпигастральную область. Прием спазмолитических препаратов и анальгетиков позволяет купировать болевой синдром в течение 15–40 минут. Потребность ежедневного приема спазмолитиков и анальгетиков отмечает небольшое число больных.

Пациенты с *рецидивирующим течением хронического дивертикулита* вне периодов обострения не предъявляют каких-либо жалоб или они минимально выражены. При обострении развивается клиническая картина как при острых воспалительных осложнениях. Частота обострений колеблется от 1 раза в 3 недели до 1 раза в 1,5 года.

При клиническом обследовании у большинства больных во время пальпации в левой подвздошной области определяется плотная болезненная сигмовидная кишка. У части женщин она определяется при влагалищном исследовании.

**Стеноз ободочной кишки** при дивертикулярной болезни имеет скудную клиническую симптоматику при наличии основного классифицирующего признака — нарушения кишечной проходимости в виде эпизодов вздутия живота, ощущения тяжести в левой подвздошной области и гипогастрии, задержки стула до 3 суток, метеоризма. Симптомы, как правило, разрешаются после ограничения в питании и приема слабительных. У большей части пациентов в анамнезе можно проследить эпизоды обострения воспалительного процесса без яркой симптоматики. В течение длительного времени, до появления клинических признаков нарушения кишечной проходимости, больные отмечают незначительные локализованные боли в левых отделах живота. Этот период продолжается от 2 до 10 лет (в среднем около

5 с половиной). Длительность существования симптомов нарушения кишечной проходимости колеблется от 4 месяцев до 3 лет [3, 4, 6].

При пальпации в левой подвздошной или левой боковой области живота определяется плотный умеренно болезненный сегмент сигмовидной кишки, фиксированный к стенке таза или брюшной стенке. Выше обнаруженного плотного тяжа выявляется умеренное расширение кишки, над которым при перкуссии может отмечаться тимпанический звук. На фоне консервативных мероприятий нарушение кишечной проходимости удается ликвидировать в течение 12–24 часов, однако стойкого длительного эффекта не достигается. Расширение же диеты приводит к повторному развитию вздутия живота и задержке стула.

При *хроническом паракишечном инфильтрате* клиническая картина, характерная для хронического дивертикулита, дополняется наличием опухолевидного образования брюшной полости, фиксированного, как правило, к брюшной стенке или другим органам. Обычно это образование определяется пальпаторно через переднюю брюшную стенку и/или при бимануальном (влагалищном, ректальном) исследовании.

Клиническая картина при *свищах ободочной кишки* полиморфная и зависит от локализации наружного отверстия, выраженности парافистулярной инфильтрации, направления хода свища, наличия дополнительных гнойных затеков и полостей.

При *наружных свищах* наружное отверстие, как правило, располагается на передней брюшной стенке в послеоперационных рубцах, но может находиться в ягодичной и поясничной областях, промежности, бедре. В большинстве наблюдений свищ образуется после экстренного хирургического вмешательства, при котором воспаленный сегмент сигмовидной кишки не удален, а операция была завершена дренированием брюшной полости. Значительно реже наружные свищи образуются после пункции и/или пункции и дренирования абсцесса под контролем УЗИ. Редко свищ формируется после вскрытия абсцесса передней брюшной стенки и поясничной области и крайне редко — промежности и бедра.

При *внутренних свищах* клиническая картина не соответствует тяжести развившегося осложнения, имеет стертый характер. При сигмовезикальных свищах — это такие признаки, как выделение газов при мочеиспускании, мутный цвет мочи и примесь в ней кала, незначительные боли в нижних отделах живота без четкой локализации, недомогание, утомляемость и редкие подъемы температуры. До развития клинической манифестации кишечно-пузырного свища у этих больных периодически возникают боли в нижних отделах живота, сопровождающиеся лихорадкой.

Большинство пациентов отмечают один эпизод резкого усиления болей с подъемом температуры, после чего у них начинают выделяться газы при мочеиспускании и/или появляется мутный цвет мочи. В последующем боли значительно ослабевают или полностью исчезают, температура тела нормализуется. Менее чем у трети пациентов осложнение проявляется лишь стойкой бактериурией, пневматурией и невыраженной фекалурией, а первыми жалобами являются выделение газов при мочеиспускании и жалобы на мутный характер мочи.

*Кишечно-генитальные свищи* манифестируют болями незначительной и умеренной интенсивности, гнойно-каловыми выделениями из влагалища. В подавляющем большинстве наблюдений при сигмо-вагинальных и сигмо-цервикальных свищах в анамнезе имеет место либо экстирпация матки с придатками, либо надвлагалищная ампутация матки. У ⅓ пациенток отмечаются периодические боли, которые становятся интенсивными, появляется лихорадка, а затем обильные гнойно-каловые выделения из влагалища, после чего явления интоксикации исчезают [3, 4, 6].

При *кишечно-мочепузырных и кишечно-генитальных свищах* в случаях сомнений в наличии патологического соустья проводят пробу Швайбольда (**УД — 3a-3b; СР — В**). Проба предполагает прием семян мака, используемых в кулинарии, по 1 чайной ложке в течение 2 суток, запивая их 1 стаканом воды. Общее количество семян мака должно составлять 250 г, принимать в сутки необходимо не менее 1,5 л жидкости. При подозрении на кишечно-мочепузырный свищ наличие семян мака исследуют во всех порциях мочи в проходящем свете, при кишечно-генитальных свищах у женщин — на влагалищных тампонах. Пробу проводят в течение 2 суток [41, 51].

При *тонкокишечно-толстокишечных свищах* клинические проявления неспецифичны (умеренные периодические боли, недомогание с субфебрильной лихорадкой, иногда неустойчивый либо учащенный жидкий стул).

При свищах в области внутреннего отверстия в стенке кишки имеет место рубцово-воспалительный процесс, приводящий более чем в половине наблюдений к образованию стриктуры. Нарушения кишечной проходимости при этом развиваются крайне редко вследствие особенностей строения свища.

**Диагностические задачи** при хронических воспалительных осложнениях дивертикулярной болезни включают:

а) верификацию дивертикула ободочной кишки как источника осложнений;

б) определение клинического варианта хронического воспалительного осложнения (хронический дивертикулит, хронический паракишечный инфильтрат, свищ, стеноз);

в) оценку распространенности воспалительного процесса (утолщение кишечной стенки за счет деформации  $\geq 3$  мм, вовлечение в воспалительный процесс периколической клетчатки, брюшной стенки, забрюшинного пространства, других органов брюшной полости и таза, при свищах — их топографо-анатомическая характеристика).

**Основные методы диагностики:**

— клиническое обследование и изучение анамнеза;

— лабораторные исследования крови и мочи;

— рентгенологические методы (КТ с внутривенным и внутриспросветным контрастированием, ирригоскопия, при свищах — фистулография, цистография, вагинография, рентгенография тонкой кишки).

— колоноскопия;

— ультразвуковое исследование (трансабдоминальное, трансвагинальное, трансректальное).

**Уточняющие методы диагностики:**

— ультразвуковая колоноскопия;

— исследование двигательной активности толстой кишки и внутриспросветного давления.

**Интраоперационные методы:** УЗИ толстой кишки с целью определения границ резекции.

*Дифференциальная диагностика* при хронических воспалительных осложнениях требует исключения таких заболеваний, как рак толстой кишки, иные опухолевые заболевания органов брюшной полости и полости таза, синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, ишемический колит.

#### 4.5. Толстокишечные кровотечения

Кровотечение как осложнение дивертикулярной болезни проявляется выделениями крови алого или темного цвета с наличием сгустков. Кровотечение возникает на фоне общего благополучия и не сопровождается иными симптомами дивертикулярной болезни. Приблизительно в ⅓ наблюдений объем кровопотери превышает 500 мл.

*Первичное диагностическое мероприятие* при этом — колоноскопия, при которой в устье одного из дивертикулов можно обнаружить либо кровоточащий сосуд, либо фиксированный к стенке сгусток. Диагностическая эффективность колоноскопии при остром кровотечении 69–80%. Возможность обнаружения кровоточащего дивертикула при этом составляет 10–20%, причем в случае выявления описанного симптома высока вероятность неэффективности консервативных мероприятий или возможность рецидива кровотечения.

К *другим методам диагностики* относятся КТ-ангиография, сцинтиграфия с эритроцитами, мечеными изотопом технеция  $^{99m}$ . Эффективность данных методов достигает

90%, а необходимость их применения возникает при малой информативности колоноскопии. Наряду с этим диагностическая программа должна включать обследование верхних отделов ЖКТ [29, 58].

*Дифференциальная диагностика* требует исключения в качестве причины кровотечения опухоли или полипа толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, ишемического колита, инфекционного колита, ангиодисплазии, геморроя, ятрогенных факторов (предшествовавшая биопсия или полипэктомия).

## 5. Лечение

### 5.1. Клинически выраженный дивертикулез

Лечение данной формы заболевания не отличается от лечения синдрома раздраженного кишечника, проводится в течение длительного времени с обязательным учетом индивидуальных особенностей и включает коррекцию диеты и назначение селективных спазмолитиков. Как правило, рекомендуется высокошлаковая диета с дополнительным введением в рацион нерастворимых растительных волокон (пшеничные отруби 20–32 г в сутки, микрокристаллическая целлюлоза-200) (А, В).

Возможно применение способа лечения, при котором в дополнение к высокошлаковой диете назначают рифаксимин по 400 мг 2 раза в день в течение 1 недели 1 раз в месяц в течение года, результативность терапии увеличивается в 2 раза (**УД — 1b; СР — А**) [13].

Эффективная ликвидация клинической симптоматики достигается также путем применения месалазина в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. Курс терапии повторяют ежемесячно в течение 1 года (**УД — 2b, СР — В**) [27].

В зависимости от индивидуальных особенностей при комплексном лечении клинически выраженного дивертикулеза назначают слабительные при запорах и пробиотики.

В случае отсутствия эффекта от проводимой терапии необходимо повторить диагностические исследования, направленные на исключение мало-выраженного воспалительного процесса.

### 5.2. Острые осложнения

При *остром дивертикулите* и *остром паракишечном инфильтрате (периколической флегмоне)* показано консервативное лечение [2, 16, 52].

Отсутствие желаемых результатов от проводимой терапии, прогрессирование выраженности явлений воспаления или ранний рецидив указывают на недиагностированное разрушение дивертикула и наличие более тяжелых осложнений.

Консервативное лечение направлено на предотвращение дальнейшего распространения острого воспаления и создание оптимальных условий для эвакуации воспалительного экссудата из дивертикула в просвет кишки.

Исходя из этих целей консервативные меры включают: бесшлаковую диету (молочные продукты, отварное мясо, рыбу, яйца, омлет), прием вазелинового масла по 1–4 столовые ложки в сутки, назначение селективных спазмолитиков и антибиотиков широкого спектра действия.

При остром дивертикулите предпочтительно применение пероральных антибиотиков (**УД — 1a; СР — А**) [49].

Существует также обоснованная точка зрения, что при невыраженной клинической симптоматике и достаточной уверенности в отсутствии более тяжелых осложнений антибактериальные препараты можно не назначать (**УД — 1b; СР — А**) [17, 32].

Лечение острого дивертикулита, в зависимости от выраженности клинических проявлений и с учетом индивидуальных особенностей, возможно как в амбулаторных условиях, так и в условиях стационара. Длительность пребывания в стационаре определяется лечебными и диагностическими задачами в каждом конкретном клиническом случае. При наличии уверенности в том, что воспалительный процесс локализован и имеется выраженный эффект от проводимой терапии, возможно проведение лечения или его продолжение в амбулаторных условиях. Опасность возникновения рецидива воспаления у лиц, перенесших атаку острого дивертикула или переход в хроническую форму, не превышает 30% [2–4, 6].

При периколической флегмоне имеет место более выраженный и распространенный воспалительный процесс, что требует парентерального назначения антибиотиков, а также проведения детоксикационных мероприятий. Лечение должно проводиться в условиях стационара. Риск развития рецидивного эпизода воспаления у лиц, перенесших атаку острого паракишечного инфильтрата (периколической флегмоны) или переход заболевания в хроническую форму, составляет более 50% [2, 4, 37].

В случае развития острого абсцесса возможно несколько вариантов лечения. При размере периколического абсцесса до 3 см предпочтение следует отдавать консервативной терапии, при размере  $\geq 3$  см или отсутствии эффекта от консервативного лечения показаны пункция и дренирование абсцесса под контролем УЗИ или КТ и дальнейшее проведение консервативной терапии вплоть до максимально возможной ликвидации воспалительного процесса (**УД — 3a; СР — С**). Такая тактика позволяет избежать хирургического вмешательства у 30–40% пациентов. В случае отсут-

ствия выраженного эффекта от малоинвазивного лечения показано оперативное вмешательство. При остром абсцессе наблюдается разрушение стенок одного из дивертикулов, поэтому переход воспаления в хроническую форму, а также вероятность формирования свищей толстой кишки весьма высоки (**УД — 2b; СР — С**). У большинства пациентов в последующем возникает необходимость в плановом хирургическом лечении [4, 11, 22, 54].

При других формах перфоративного дивертикулита показано экстренное хирургическое лечение (**УД — 3a; СР — В**). Цель его состоит в удалении сегмента толстой кишки с разрушенным дивертикулом из брюшной полости, так как борьба с абдоминальным сепсисом наиболее эффективна в условиях ликвидации источника инфекции. Лучшие результаты достигаются в случае резекции сегмента с перфорацией (**УД — 1a; СР — В**). Ушивание дивертикула при его перфорации противопоказано вследствие крайне высокой летальности (**УД — 2b; СР — В**) [2, 23, 27, 38, 55].

Если имеет место перфорация сегмента ободочной кишки с длинной брыжейкой, то возможно выполнение операции экстероризации — выведение перфорированного сегмента на переднюю брюшную стенку в виде двустольной колостомы. Однако стремление к выполнению такого варианта вмешательства часто связано с высоким риском развития тяжелых перистомальных осложнений, поэтому необходимо отдавать предпочтение резекции перфорированного сегмента.

При хирургическом лечении перфоративного дивертикулита не следует пытаться решить при экстренной операции задачи, стоящие перед плановыми вмешательствами. Кроме того, пытаться иссекать все воспаленные участки, дополнительно мобилизовать левый изгиб и входить в пресакральное пространство, тем самым открывая новые пути для гнойно-воспалительного процесса. Нет также необходимости удалять дистальную часть сигмовидной кишки при экстренной операции, если в этом сегменте отсутствует участок с перфорацией. Крайне важно до ушивания передней брюшной стенки вскрыть удаленный препарат, чтобы убедиться в отсутствии опухоли. При невозможности исключить злокачественный процесс следует вернуться к операционному столу и выполнить ререзекцию кишки по онкологическим принципам.

Операцией выбора при перфоративном дивертикулите является операция Гартмана или Микулича [2, 3, 12, 46, 53].

В тщательно отобранных клинических случаях, при локализованном абсцессе, начальных стадиях перитонита у больных без выраженных сопутствующих заболеваний, возможно выполнение резекции толстой кишки с формированием

толстокишечного анастомоза (**УД — 2b; СР — В**) [12, 20, 28, 47, 48, 50, 63]. Операцию при этом целесообразно дополнять проксимальной илеоили колостомой.

Лечение перитонита при дивертикулярной болезни ободочной кишки проводится согласно общим принципам лечения абдоминального сепсиса без какой-либо специфики.

### 5.3. Хронические осложнения

В лечении хронических воспалительных осложнений консервативный подход играет ведущую роль.

В случае рецидивирующего течения хронического дивертикулита или при наличии хронического паракишечного инфильтрата лечение на стадии обострения воспалительного процесса проводят как и при острых осложнениях [4, 16]. При непрерывном варианте течения этих форм заболевания лечение должно проводиться не менее 1 месяца до достижения клинического эффекта. При этом возможны смена антибактериальных препаратов и спазмолитиков, включение в схему терапии невсасывающихся в просвете кишки антибиотиков [13]. После ликвидации воспалительных явлений необходим постепенный переход на высокошлаковую диету, периодический прием спазмолитиков [9].

Неэффективность консервативных мероприятий констатируют в случае сохранения клинической картины заболевания после, как минимум, двух проведенных курсов комплексной консервативной терапии, при сохранении или прогрессировании признаков воспалительного процесса по данным дополнительных методов исследования, развитии раннего или частого рецидивирования (2 и более раз в год) [4].

Показания к плановому хирургическому лечению при дивертикулярной болезни относительные, их устанавливают индивидуально на основании выраженности перенесенных воспалительных осложнений, с учетом эффективности проводимых консервативных мероприятий и прогноза дальнейшего течения заболевания [4, 11, 26, 46, 50]. Факт наличия воспалительного процесса должен быть подтвержден хотя бы одним из соответствующих этой цели методов исследования — УЗИ, КТ или *магнитно-резонансная терапия* (МРТ).

Основным предиктором неэффективности консервативного лечения является наличие признаков разрушения одного из дивертикулов, что должно быть подтверждено хотя бы одним из методов исследования — УЗИ, КТ, МРТ, ультразвуковая колоноскопия (**УД — 2b-3a; СР — С**) [4, 22, 26, 37]. При наличии признаков разрушения дивертикула во время или после первой атаки острого воспаления, вне зависимости от результатов проведенного лечения, возможна установка

показаний к плановому хирургическому вмешательству [2, 4].

Кроме того, показания к плановой операции устанавливают при невозможности исключить опухолевый процесс в толстой кишке.

Остальные факторы должны рассматриваться в качестве дополнительных: возраст до 50 лет, число рецидивных атак, длительный системный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, иммуносупрессивная терапия, коллагеновые и сосудистые заболевания, выраженность сопутствующей патологии [37].

Наличие свища ободочной кишки как осложнения дивертикулярной болезни является показанием к плановому хирургическому лечению. Такие свищи не имеют тенденции к спонтанному закрытию, поскольку их внутреннее отверстие представляет собой устье дивертикула с сохраненной слизистой. Консервативную терапию при свищах следует рассматривать как подготовку к хирургическому вмешательству. Она позволяет достичь лишь кратковременного снижения интенсивности и распространенности парафистулярного воспаления и проводится с целью создания оптимальных условий для выполнения операции, а не в качестве самостоятельного метода лечения [4, 6, 41, 46].

При стенозе консервативная терапия малоэффективна также вследствие выраженности рубцово-воспалительных изменений в стенке кишки и должна быть направлена на ликвидацию нарушений кишечной проходимости с целью создания оптимальных условий для выполнения хирургического вмешательства и формирования первичного анастомоза. Противовоспалительные мероприятия в качестве предоперационной подготовки при этом нецелесообразны. Основной метод лечения стеноза — хирургический [4, 26, 37].

Правильный выбор объема резекции толстой кишки при дивертикулярной болезни — ведущий фактор достижения хороших результатов терапии. При плановом хирургическом лечении хронических осложнений дивертикулярной болезни необходимо придерживаться следующих принципов [1, 7, 46]:

1. Не следует стремиться к удалению всех отделов толстой кишки, имеющих дивертикулы.
2. В границы резекции обязательно должны быть включены отделы с признаками воспаления.
3. При определении границ резекции необходимо учитывать протяженность сегмента с утолщенной и деформированной кишечной стенкой, который также желательно включать в удаляемый препарат. Ведущим и наиболее точным методом при этом является интраоперационное УЗИ.
4. Формирование анастомоза желательной между отделами с неутолщенной эластичной стенкой, не содержащей дивертикулы в непосредственной близости к линии кишечного шва.

5. При невозможности выполнить условия 3 и 4 формирование первичного анастомоза предпочтительнее сочетать с наложением проксимальной кишечной стомы с целью протекции анастомоза.

В случае соблюдения указанных условий риск осложнений со стороны анастомоза и опасность рецидива дивертикулярной болезни — минимальные (**УД — 2b-3b, СР — С**) [7, 46, 53, 59, 60]. При хирургическом лечении хронических осложнений дивертикулярной болезни следует стремиться к проведению операций с применением лапароскопических технологий (**УД — 1b, СР — А**) [26, 36, 45, 46]. При выполнении реконструктивно-восстановительных вмешательств у лиц, перенесших операции с формированием кишечной стомы, необходимо учитывать особенности дивертикулярной болезни [1]. Как правило, формирование толстокишечного анастомоза должно дополняться резекцией отключенных и/или функционирующих отделов по вышеперечисленным принципам. В противном случае риск развития несостоятельности толстокишечных анастомозов многократно увеличивается (**УД — 4; СР — С**) [1, 5, 26, 46].

#### 5.4. Толстокишечные кровотечения

При дивертикулярной болезни ободочной кишки *острые толстокишечные кровотечения* останавливаются обычно самостоятельно ( $\approx 86\%$  наблюдений). В любом случае выполняют колоноскопию для верификации этого факта. При толстокишечном кровотечении проводят гемостатическую терапию как и при другом варианте желудочно-кишечного кровотечения, а также отменяют прием антиагрегантных, антикоагулянтных и нестероидных противовоспалительных препаратов. При эндоскопической верификации источника кровотечения необходимо выполнить остановку кровотечения путем инъекции адреналина, электрокоагуляции, клипирования кровоточащего сосуда. В случае недостижения эффекта желательно выполнить селективную ангиографию с эмболизацией, эффективность которой составляет 76–100% при риске рецидива кровотечения менее 20% (**УД — 4; СР — D**) [10, 15, 21, 25, 34].

Хирургическое вмешательство при остром толстокишечном кровотечении показано в следующих ситуациях:

- 1) рецидивирующее или продолжающееся кровотечение при неэффективности других методов его остановки;
- 2) необходимость большого объема гемотрансфузии (не менее 4 доз в течение 24 часов);
- 3) нестабильная гемодинамика, некорригируемая при проведении интенсивной терапии.

Среди пациентов, нуждающихся в неотложном оперативном вмешательстве, летальность составляет 10–20%.

Методом выбора хирургического лечения при остром толстокишечном кровотечении является

сегментарная резекция при условии точной дооперационной топиической диагностики источника кровотечения (**УД — 3a; СР — С**) [18]. Вероятность повторного кровотечения в течение 1 года после указанного вмешательства составляет 14%. При отсутствии должной верификации источника кровотечения возможность рецидива после сегментарной резекции увеличивается до 42%.

Субтотальная колэктомия показана при отсутствии точной верификации источника кровотечения. В данной ситуации частота осложнений возрастает до 37%, а летальность — до 33%. Вероятность рецидива толстокишечного кровотечения в течение 1 года после такого вмешательства составляет 0%.

При *рецидивирующих кровотечениях* показания к плановому хирургическому лечению уславливают в зависимости от числа эпизодов кровотечения ( $\geq 2$ ), объема кровопотери при каждом из эпизодов, необходимости приема пациентами антикоагулянтов [10, 15, 18].

#### 6. Профилактика и скрининг

Профилактика как самого дивертикулёза, так и перехода его в состояние дивертикулярной болезни одностипная. Она включает преимущественное содержание в рационе растительной клетчатки в количестве не менее 25 г в сутки, контроль частоты стула и консистенции кала, предупреждение ожирения. Такой режим питания достоверно снижает опасность возникновения осложнений дивертикулярной болезни (**УД — 1b; СР — В**) [9, 19, 57].

Курение незначительно увеличивает риск перфоративного дивертикулита [33]. При преобладании в рационе красного мяса и жиров вероятность развития дивертикулярной болезни также незначительна [19].

Роль приема алкоголя, кофеина, орехов не доказана [8, 33].

Достоверно чаще дивертикулёз и дивертикулярная болезнь развиваются в группах пациентов с индексом массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, низкой физической активностью, при уровне систематического ежедневного приема пищи с содержанием растительной клетчатки в дозе  $\leq 15$  г/сут, а также при генетически-детерминированных заболеваниях соединительной ткани (синдром Марфана, синдром Элерса—Данлоса, поликистоз почек) [8, 9, 19, 56, 57].

Наибольший риск развития осложнений дивертикулёза отмечается у больных с нарушениями обычного течения воспалительных реакций. Это наблюдается при приеме нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикоидов и опиатов [37]. Дополнительное внимание необходимо уделять пациентам с гигантскими дивертикулами ободочной кишки размером

>3 см. Риск возникновения кровотечений высок при применении антиагрегантов, нестероидных противовоспалительных препаратов, антикоагулянтов [15]. Скрининг требуется в группе

лиц, перенесших эпизод острых воспалительных осложнений, особенно при высокой вероятности развития повторных и более выраженных осложнений.

#### Список литературы

1. Ачкасов С.И. Хирургическая тактика при восстановительном лечении осложненного дивертикулёза ободочной кишки. Автореф. ... канд. мед. наук М., 1992. 24 с.
1. Achkasov S.I. Surgical approach at medical rehabilitation in complicated diverticular disease of the colon. MD degree thesis author's abstract, M., 1992. 24 p.
2. Болихов К.В. Острые воспалительные осложнения дивертикулярной болезни ободочной кишки (клиника, диагностика, лечение). Автореф. ... канд. мед. наук М., 2006. 30 с.
2. Bolikhov K.V. Acute inflammatory complications of diverticular disease of the colon (clinical presentation, diagnostics and treatment). MD degree thesis, author's abstract, M., 2006. 30 p.
3. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. М., 2006. 432 с.
3. Vorobyev G.I. Coloproctology: the basics. M., 2006. 432 p.
4. Москалев А.И. Клинико-морфофункциональные параллели при хронических осложнениях дивертикулярной болезни. Автореф. ... канд. мед. наук М., 2007. 29 с.
4. Moskalev A.I. Clinical, morphological and functional parallels at chronic complications of diverticular disease. MD degree thesis, author's abstract. Sciences M., 2007. 29 p.
5. Саламов К.Н., Ачкасов С.И., Солтанов Б.Ц. Место проксимальной колостомии в многоэтапном лечении осложнённого дивертикулёза ободочной кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1995; 15(1):77-80.
5. Salamov K.N., Achkasov S.I., Soltanov B.Ts. The role of proximal colostomy in multistage treatment of complicated diverticular disease of the colon. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 1995; 15 (1) : 77-80.
6. Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник по колопроктологии. М.: Изд-во «Литтерра», 2012. 608 с.
6. Shelygin Yu.A., Blagodarny L.A. Coloproctology: the reference. M.: Publishing house «Litterra», 2012. 608 p.
7. Саламов К.Н., Воробьев Г.И., Ачкасов С.И., Москалёв А.И., Болихов К.В. Определение границ резекции ободочной кишки при дивертикулёзе. Хирургия 2001; 1:80-6.
7. Salamov K.N., Vorob'yev G.I., Achkasov S.I., Moska-lyev A.I., Bolikhov K.V. Delimitation of a resection borders of the colon at diverticular disease. Surgery 2001; 1:80-6.
8. Aldoori W.H., Giovannucci E.L., Rimm E.B., et al. A prospective study of alcohol, smoking, caffeine, and the risk of symptomatic diverticular disease in men. Ann Epidemiol 1995; 5:221-8.
9. Aldoori W.H., Giovannucci E.L., Rockett H.R.H., et al. A prospective study of dietary fiber and symptomatic diverticular disease in men. J Nutr 1998; 128:714-9.
10. Andress H.J., Mewes A., Lange V. Endoscopic hemostasis of a bleeding diverticulum of the sigma with fibrin sealant. Endoscopy 1993; 25(2):193.
11. Bahadursingh A.M., et al. Spectrum of disease and outcome of complicated diverticular disease. Am J Surg 2003; 186:696-701.
12. Belmonte C., Klas J.V., Perez J.J., et al. The Hartmann procedure. First choice or last resort in diverticular disease? Arch Surg 1996; 131:612-5.
13. Bianchi M., Festa V., Moretti A., et al. Meta-analysis: longterm therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33:902-10.
14. Broderick-Villa G., Burchette R.J., Collins J.C., et al. Hospitalization for acute diverticulitis does not mandate routine elective colectomy. Arch Surg 2005; 140:576-581.
15. Browder W., Cerise E.J., Litwin M.S. Impact of emergency angiography in massive lower gastrointestinal bleeding. Ann Surg. 1986; 204(5):530-6.
16. Byrnes M.C., Mazuski J.E. Antimicrobial therapy for acute colonic diverticulitis. Surg Infect (Larchmt). 2009; 10(2):143-54.
17. Chabok A., Pahlman L., Hjern F., et al. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. Br J Surg 2012; 30. doi:10.1002/bjs.8688.
18. Chen C.Y., Wu C.C., Jao S.W., Pai L., Hsiao C.W. Colonic diverticular bleeding with comorbid diseases may need elective colectomy. J Gastrointest Surg. 2009; 13(3):516-20.
19. Commane D.M., Arasaradnam R.P., Mills S., et al. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease. World J Gastroenterol 2009; 15(20):2479-88.
20. Constantinides V.A., Tekkis P.P., Athanasiou T., et al. Primary resection with anastomosis vs. Hartmann procedure in nonelective surgery for acute colonic diverticulitis: a systematic review. Dis Colon Rectum 2006; 49(7):966-81.
21. DeBarros J., Rosas L., Cohen J., Vignati P., Sardella W., Hallisey M. The changing paradigm for the treatment of colonic hemorrhage: superselective angiographic embolization. Dis Colon Rectum 2002; 45(6):802-8.
22. Durmishi Y., Gervaz P., Brandt D., et al. Results from percutaneous drainage of Hinchey stage II diverticulitis guided by computer tomography scan. Surg Endosc 2006;20:1129-33.
23. Eng K., Ranson J.C.H., Localio S.A. Resection of the perforated segment. A significant advance in treatment of diverticulitis with free perforation or abscess. Am J Surg 1977;133:67-72.
24. Etzioni D.A., Mack T.M., Beart R.W., et al. Diverticulitis in the United States:1998-2005. Changing patterns of disease and treatment. Ann Surg 2009; 249:210-7.
25. Farrell J.J., Graeme-Cook F., Kelsey P.B. Treatment of bleeding colonic diverticula by endoscopic band ligation: an *in-vivo* and *ex-vivo* pilot study. Endoscopy 2003; 35(10):823-9.
26. Fozard J.B.J., Armitage N.C., Schofield J.B., et al. ACPGBI position statement on elective resection for diverticulitis. Colorectal Dis 2011;13 (Suppl. 3):1-11.
27. Giffin J.M., Butcher H.R., Ackerman L.V. Surgical management of colonic diverticulitis. Arch Surg 1967; 94:619-26.
28. Gooszen A.W., Tollenaar R.A., Geelkerken R.H., et al. Prospective study of primary anastomosis following sigmoid resection for suspected acute complicated diverticular disease. Br J Surg 2001; 88:693-7.
29. Green B.T., Rockey D.C., Portwood G., et al. Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2005; 100(11):2395-402.
30. Hansen O., Stock W. Prophylaktische operation bei der divertikelkrankheit des kolons — stufenkonzept durch exakte stadieneinteilung. Langenbecks Arch Chir (Suppl. II) 1999;1257-60.
31. Hinchey E.J., Schaal P.G.H., Richards G.K. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. Adv Surg 1978; 12:85-109.

32. *Hjern F., Josephson T., Altman D.*, et al. Conservative treatment of acute diverticulitis: are antibiotics always mandatory? Scand J Gastroenterol 2007; 42(1):41-7.

33. *Hjern F., Wolk A., Håkansson N.* Smoking and the risk of diverticular disease in women. Br J Surg 2011; 98(7):997-1002.

34. *Hokama A., Uehara T., Nakayoshi T.*, et al. Utility of endoscopic hemoclippping for colonic diverticular bleeding. Am J Gastroenterol 1997; 92(3):543-546.

35. *Humes D.J.* Changing epidemiology: Does it increase our understanding? Dig Dis 2012; 30:6-11.

36. *Jones O.M., Stevenson A.R.L., Clark D.*, et al. Laparoscopic resection for diverticular disease: follow up of 500 consecutive patients. Ann Surg 2008; 248(6):1092-7.

37. *Klarenbeek B.R., Samuels M., van der Wal M.A.*, et al. Indications for elective sigmoid resection in diverticular disease. Ann Surg 2010; 251(4):670-4.

38. *Kronborg O.* Treatment of perforated sigmoid diverticulitis: a prospective randomized trial. Br J Surg 1993; 80:505-7.

39. *Lahat A., Yanai H., Menachem Y.*, et al. The feasibility and risk of early colonoscopy in acute diverticulitis: a prospective controlled study. Endoscopy 2007; 39(6):521-4.

40. *Liljegren G., Chabok A., Wickbom M.*, et al. Acute colonic diverticulitis: a systematic review of diagnostic accuracy. Colorectal Dis 2007; 9(6):480-8.

41. *Melchior S., Cudovic D., Jones J.*, et al. Diagnosis and surgical management of colovesical fistulas due to sigmoid diverticulitis. J Urol 2009; 182(3):978-82.

42. *Nguyen G.C., Steinhart A.H.* Nationwide patterns of hospitalizations to centers with high volume of admissions for inflammatory bowel disease and their impact on mortality. Inflamm Bowel Dis 2008; 14:1688-94.

43. *Painter N.S., Burkitt D.P.* Diverticular disease of the colon, a 20th century problem. Clin Gastroenterol 1975; 4(1):3-21.

44. *Pittet O., Kotzampassakis N., Schmidt S.*, et al. Recurrent left colonic episodes: more sever than the initial diverticulitis? World J Surg 2009; 33(3):547-52.

45. *Purkayastha S., Constantinides V.A., Tekkis P.P.*, et al. Laparoscopic vs. open resection for diverticular disease: A metaanalysis of non-randomized studies. Dis Colon Rectum 2006; 49:446-63.

46. *Rafferty J., Shellito P., Hyman N.H., Buie W.D.* Standards Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for sigmoid diverticulities. Dis Colon Rectum 2006; 49:939-44.

47. *Regenet N., Pessaux P., Hennekinne S.*, et al. Primary anastomosis after intraoperative colonic lavage vs. Hartmann's procedure in generalized peritonitis complicating diverticular disease of the colon. Int J Colorectal Dis 2003; 18:503-7.

48. *Richter S., Lindemann W., Kollmar O.*, et al. One stage sigmoid colon resection for perforated diverticulitis (Hinchey stages III and IV) World J Surg 2006; 30:1027-32.

49. *Ridgway P. F., Latif A., Shabbir J.*, et al. Randomized controlled trial of oral vs intravenous therapy for the clinically diagnosed acute uncomplicated diverticulitis. Colorectal Dis 2008; 11:941-6.

50. *Salem L., Flum D.R.* Primary anastomosis or Hartmann's procedure for patients with diverticular peritonitis? A systematic review. Dis Colon Rectum 2004; 47:1953-64.

51. *Schwaibold H., Popiel C., Geist E.*, et al. Oral intake of poppy seed: a reliable and simple method for diagnosing vesico-enteric fistula. J Urol 2001; 166(2):530-1.

52. *Schug-Pass C., Geers P., Hügel O.*, et al. Prospective randomized trial comparing short-term antibiotic therapy versus standard therapy for acute uncomplicated sigmoid diverticulitis. Int J Colorectal Dis 2010; 25(6):751-9.

53. *Schoetz D.J.* Diverticular disease of the colon: a century old problem. Dis Colon Rectum 1999; 42:703-9.

54. *Siewert B., Tye G., Kruskal J.*, et al. Impact of CT-guided drainage in the treatment of diverticular abscesses: size matters. AJR 2006; 186:680-6.

55. *Smiley D.F.* Perforated sigmoid diverticulitis with spreading peritonitis. Am J Surg 1966; 111:431-5.

56. *Strate L.L., Liu Y.L., Aldoori W.H.*, et al. Physical activity decreases diverticular complications. Am J Gastroenterol 2009; 104:1221-30.

57. *Strate L.L., Liu M.S., Aldoori W.H.*, et al. Obesity increases the risk of diverticulitis and diverticular bleeding. Gastroenterology 2009; 136(1):115-22.

58. *Suzuki K., Uchiyama S., Imajyo K.*, et al. Risk factors for colonic diverticular hemorrhage: Japanese Multicenter Study. Digestion 2012; 85:261-5.

59. *Thaler K., Baig M.K., Berho M.*, et al. Determinants of recurrence after sigmoid resection for uncomplicated diverticulitis. Dis Colon Rectum 2003; 46:385-8.

60. *Tocchi A., Mazzoni G., Fornasari V.*, et al. Preservation of the inferior mesenteric artery in colorectal resection for complicated diverticular disease. Am J Surg 2001; 182(2):162-7.

61. *Tursi A.* Biomarkers in diverticular diseases of the colon. Dig Dis 2012; 30:12-8.

62. *Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M., Elisei V.* Mesalazine and/or *Lactobacillus casei* in preventing recurrence of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: a prospective, randomized, open-label study. J Clin Gastroenterol 2006; 40:312-6.

63. *Umbach T.V., Dorzio R.A.* Primary resection and anastomosis for perforated left colon lesions. Am Surg 1999; 65:931-33.

64. *Willie-Jørgensen P., Renehan A.G.* Systematic reviews and meta-analyses in coloproctology: interpretation and potential pitfalls. Colorectal Dis 2007; 10:21-32.

# Диарея у пациентки 54 лет, перенесшей тотальную колэктомию

А.И. Ульянин<sup>1</sup>, Е.А. Полуэктова<sup>1</sup>, О.С. Шифрин<sup>1</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, А.С. Тертычный<sup>2</sup>, А.Г. Иванова<sup>3</sup>, Д.Н. Фёдоров<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ*  
<sup>2</sup>*Кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ*  
<sup>3</sup>*Патологоанатомическое отделение I (патоморфологическое) ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского»*

## Diarrhea in a 54-year-old patient after total colectomy

A.I. Ulyanin<sup>1</sup>, Ye. A. Poluektova<sup>1</sup>, O.S. Shifrin<sup>1</sup>, V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, A.S. Tertychny<sup>2</sup>, A.G. Ivanova<sup>3</sup>, D.N. Fyodorov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation*  
<sup>2</sup>*Department of pathological anatomy, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education "Sechenov First Moscow state medical university", Ministry of Healthcare of the Russian Federation*  
<sup>3</sup>*Pathology department, Petrovsky National Research Center of Surgery of Russian Academy of Medical Science*

**Ульянин Анатолий Игоревич** — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»  
**Ulyanin Anatoly I.** — resident of the chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: dr.ulianin@gmail.com 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1  
**Полуэктова Елена Александровна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИО инновационной терапии, врач-терапевт отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»  
**Poluektova Yelena A.** — MD, leading research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, physician of chronic bowel and pancreatic diseases department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH N 2, «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
**Шифрин Олег Самуилович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»  
**Shifrin Oleg S.** — MD, PhD, D.M.Sc., professor, head of the chronic bowel and pancreatic diseases department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH N 2, «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
**Тертычный Александр Семёнович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»  
**Tertychny Alexandr S.** — MD, PhD, D.M.Sc., professor of the department of pathological anatomy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
**Иванова Александра Григорьевна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник патологоанатомического отделения I (патоморфологического) Российского научного центра хирургии им. Б.В. Петровского  
**Ivanova Alexandra G.** — MD, PhD, senior researcher, Department of Pathology, Federal state scientific institution «Russian Research Center of Surgery n.a. Petrovsky B.V.»  
**Фёдоров Дмитрий Николаевич** — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением I (патоморфологическим) Российского научного центра хирургии им. Б.В. Петровского  
**Fedorov Dmitry N.** — MD, PhD, associate professor, head of Department of Pathology, Federal state scientific institution «Russian Research Center of Surgery n.a. Petrovsky B.V.»  
**Ивашкин Владимир Трофимович** — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова  
**Ivashkin Vladimir T.** — academician of the Russian academy of science, MD, PhD, D.M.Sc., professor, head of the chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Пациентка Э. 54 лет была госпитализирована в отделение хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на периодически возникающую в дневные и ночные часы ноющую боль в околопупочной области без четкой связи с приемом пищи и ее составом, иногда усиливающуюся перед дефекацией, на кашицеобразный стул с примесью крови до 12 раз в сутки, в том числе ночью, вздутие живота, общую слабость и утомляемость.

Таким образом, основные клинические проявления заболевания у пациентки — абдоминальная боль, метеоризм, диарея, гематохезия и астенический синдром.

Жалобы на ноющую боль в животе в сочетании с изменением частоты и консистенции стула позволяют, в первую очередь, заподозрить заболевание кишечника.

Наличие диареи требует проведения дифференциальной диагностики. Поскольку продолжительность диареи превышает 28 дней, следует предположить ее хроническое течение. Наличие крови в испражнениях с большой степенью вероятности свидетельствует о воспалительном характере диареи. Причиной хронической воспалительной диареи могут служить злокачественные новообразования толстой кишки, паразитарные инвазии, ишемический колит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как язвенный колит (ЯК) или болезнь Крона (БК), инфекция *C. difficile* и туберкулез кишечника [1–6].

Диарея в сочетании с болью в животе и вздутием позволяет предположить наличие у пациентки синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) [5].

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка считает себя больной с 19 лет (1980 г.), когда без видимой причины периодически стала возникать ноющая боль в нижней половине живота, сопровождающаяся кашицеобразным стулом до 3–4 раз в сутки, в том числе ночью, иногда с примесью крови. В возрасте 23 лет (1984 г.) из-за учащения стула до 6–8 раз в сутки и нарастания выраженности гематохезии впервые обратилась за медицинской помощью. После проведенного обследования был установлен диагноз: **язвенный колит, тотальная форма** и назначен сульфасалазин (доза неизвестна). На фоне лечения частота стула уменьшилась до 2 раз в сутки, регрессировали абдоминальная боль и гематохезия. Спустя некоторое время больная самостоятельно отменила прием препарата, однако самочувствие при этом не ухудшилось: диарея, гематохезия и боль в животе не возникали.

На протяжении последующих 14 лет пациентка чувствовала себя удовлетворительно, лечение не получала. В возрасте 37 лет (1998 г.) ее вновь стали беспокоить ноющая боль в нижней половине живота, диарея, периодическое появление крови в кале, в связи с чем обратилась к врачу по месту жительства. После проведенного обследования состояние было расценено как обострение язвенного колита, по поводу чего проводилось лечение сульфасалазином и преднизолоном (доза неизвестна) с положительным результатом — нормализовался стул, существенно уменьшилась боль в животе, примесь крови в кале не наблюдалась. В дальнейшем пациентка получала сульфасалазин, однако рекомендаций в отношении его постоянного приема строго не придерживалась, на протяжении 9 лет принимала препарат лишь при ухудшении самочувствия (учащение стула и появление в нем примеси крови).

В возрасте 46 лет (2007 г.), вновь стали возникать эпизоды ноющей боли в животе, участился стул до 10 раз в сутки, стала более выраженной по сравнению с предыдущими годами гематохезия. Кроме того, появились желтуха, кожный зуд и общая слабость, выраженность которых постепенно нарастала. При проведении обследования в анализах крови выявлено повышение уровней общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, в связи с чем был установлен диагноз: язвенный колит, тотальная форма, восходящий илеит, **первичный склерозирующий холангит (ПСХ)**. Проводилось лечение азатиоприном, сульфасалазином и препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) с положительным эффектом — уменьшилась интенсивность кожного зуда, регрессировали боль в животе и желтуха, частота стула не превышала 2–3 раз в сутки, примеси крови в кале не отмечалось, однако сохранялась общая слабость.

Через полгода больная самостоятельно прекратила прием препаратов, что повлекло за собой ухудшение самочувствия — вновь появились желтуха, кожный зуд, гематохезия, участился стул до 5–6 раз в сутки, снизилась толерантность к физическим нагрузкам. По результатам колоноскопии было выявлено эндоскопическое обострение язвенного колита, подтвердившееся при морфологическом исследовании (в фрагменте слизистой оболочки толстой кишки выраженная воспалительная инфильтрация, представленная лимфоплазмочитарными элементами с примесью полиморфноядерных лейкоцитов; сформированный язвенный дефект, прикрытый фибринозно-гнойным экссудатом, в краях дефекта разрастания грануляционной ткани, эпителий с признаками гиперплазии — рис 1; кроме того, в одном из биоптатов обнаружен гиперпластический полип со склерозом стромы и дисплазией эпителия — рис. 2. При гистологическом исследовании био-

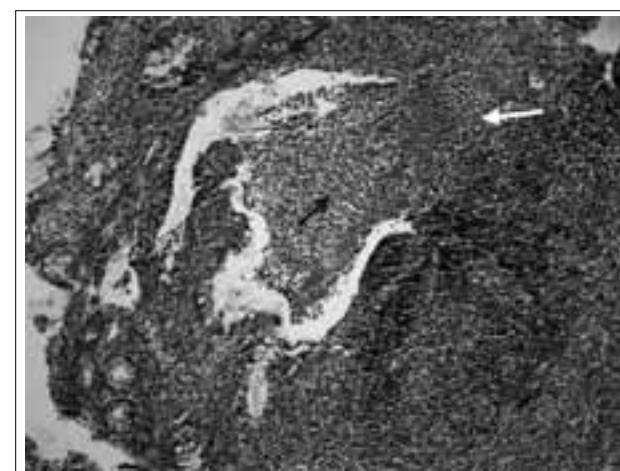


Рис. 1. Фрагмент слизистой оболочки толстой кишки пациентки Э. с выраженной воспалительной инфильтрацией, представленной лимфоплазмочитарными элементами с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов. Язвенный дефект, прикрытый фибринозно-гнойным экссудатом (черная стрелка), в краях дефекта — разрастания грануляционной ткани (белая стрелка), эпителий с признаками гиперплазии. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .

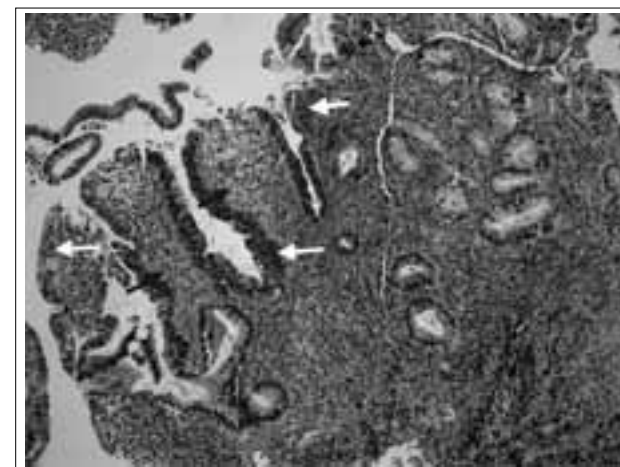


Рис. 2. Фрагмент слизистой оболочки толстой кишки пациентки Э.: в области краев язвенного дефекта отмечается формирование полиповидных гиперпластических разрастаний (черные стрелки) с явлениями умеренной и тяжелой дисплазии эпителия (белые стрелки); строма склерозирована, с умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .

птата печени определялись признаки ПСХ и цирроза — рис. 3. На основании анализа жалоб, данных анамнеза и проведенного обследования констатировано обострение тотальной формы ЯК, а также развитие цирроза печени, класс В по Child–Pugh (портальная гипертензия: спленомегалия; печеночно-клеточная недостаточность).

Учитывая отсутствие эффекта от консервативной терапии, наличие дисплазии в толстой кишке

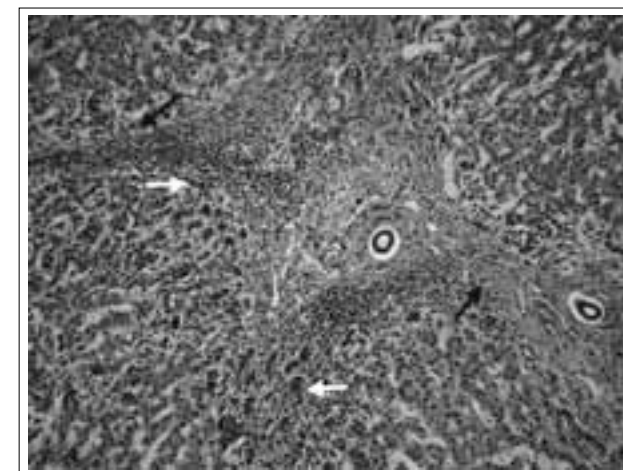


Рис. 3. Фрагмент ткани печени пациентки Э. с явлениями мелкоузловой цирроза: балочное строение нарушено, выявлен фиброз портальных трактов с формированием септ (черные стрелки); определяется выраженная воспалительная инфильтрация, представленная лимфоплазмочитарными элементами и макрофагами, выходящая за пределы портальных трактов и распространяющаяся на ткань долек (белые стрелки). Желчные протоки с пролиферацией эпителия, склерозированы, деформированы. Гепатоциты с явлениями дистрофии, встречаются группы клеток с пенистой цитоплазмой; обнаружены признаки каналикулярного и клеточного холестаза. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону,  $\times 100$ .

и сформированного цирроза печени на фоне ПСХ, принято решение о проведении оперативного лечения — выполнении одномоментной тотальной колпроктэктомии с брюшно-анальной резекцией прямой кишки и формированием J-образного резервуара (пауча), гепатэктомии и ортотопической трансплантации правой доли печени от родственного донора (дочери). В послеоперационном периоде больной были назначены противовирусная (вальганцикловир 900 мг/сутки) и иммуносупрессивная (циклоsporин 100 мг/сутки) терапия на длительный срок под контролем показателей крови, а также препараты УДХК (750 мг/сутки). На фоне лечения отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения интенсивности абдоминальной боли, выраженности диареи, гематохезии, кожного зуда и желтухи. В последующем вальганцикловир и препараты УДХК были отменены.

На протяжении 2 лет самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным, однако в возрасте 49 лет (2009 г.) у нее вновь возникли жалобы на тянущую боль в нижней половине живота, диарею с примесью крови. Была выполнена аноинтестиноскопия, при которой выявлены эрозии в зоне илеоанального и илеоилеоанастомозов, которые расценены как проявления паучита. Проводилась антибактериальная терапия, после

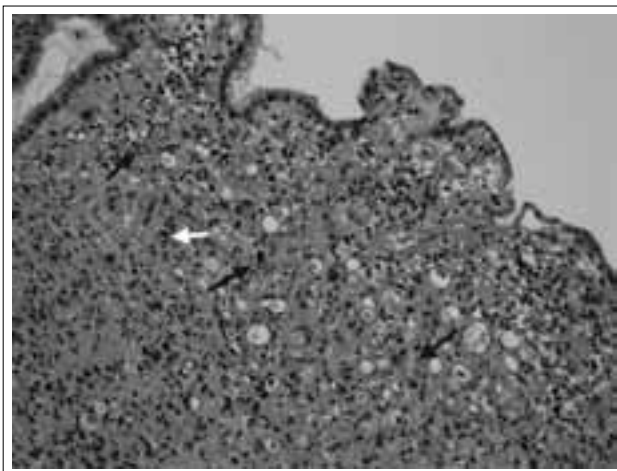


Рис. 4. Фрагмент слизистой оболочки желудка пациентки Э. с ростом низкодифференцированной аденокарциномы: выявлены отдельно лежащие и формирующие скопления атипичные клетки с выраженным полиморфизмом (черные стрелки), гиперхромией ядер, множественными фигурами атипичных митозов; встречаются отдельные атипичные клетки перстневидного строения (белая стрелка). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .

которой самочувствие больной полностью нормализовалось.

На следующий год при проведении в рамках планового обследования эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) на задней стенке антрального отдела желудка было выявлено блюдцеобразной формы экзофитное образование с подрывными неровными краями и наложениями фибрина в центре, размером примерно  $2 \times 3$  см. В соответствии с результатами морфологического исследования биоптата установлен диагноз: аденокарцинома задней стенки желудка T4N1M0 (рис. 4) и выполнена субтотальная резекция желудка по Бильрот-1. Послеоперационный период протекал без особенностей, после выписки из стационара был отменен циклоспорин и рекомендован прием такролимуса в дозе 1–1,5 г/сутки (с чередованием дозы через день).

До марта 2015 г. (54 года) самочувствие больной оставалось удовлетворительным. В марте указанного года появились описанные выше жалобы. Учитывая длительную иммуносупрессивную терапию, выполнены флюорография органов грудной клетки и диаскин-тест для исключения туберкулеза (данных за наличие заболевания не получено). Также проводилась аноинтестиноскопия, по результатам которой слизистая оболочка в J-образном резервуаре была диффузно очагово гиперемирована, утолщена, с приподнятым рельефом, участками налета фибрина, легко ранима при контакте с эндоскопом. Эндоскопическая картина расценена как проявления паучита. Вследствие высокого риска развития кровотечения биопсия не проводилась.

Пациентка была направлена в отделение хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова для уточнения диагноза и подбора терапии.

Известно, что наследственный анамнез больной отягощен по онкологическим заболеваниям: отец умер от рака легких в возрасте 63 лет, у матери (72 года) — рак молочной железы; дочь (32 года) здорова. Курение, употребление алкоголя, наркотических веществ отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен.

Данные анамнеза заболевания подтверждают высказанное ранее предположение о наличии у пациентки воспалительного заболевания кишечника.

*Прогрессирующее течение ВЗК и ПСХ (вероятно, вследствие отсутствия адекватной терапии) и развившаяся дисплазия прямой кишки привели к необходимости проведения оперативного лечения — одномоментной тотальной колпроктэктомии с брюшно-анальной резекцией прямой кишки, формированием J-образного резервуара (пауча), а также гепатэктомии и ортотопической трансплантации правой доли печени от родственного донора.*

*Паучит, диагностированный у больной в 2009 и 2015 гг., можно охарактеризовать как хронический (заболевание развивалось более чем через 4 недели после формирования резервуара), поддающийся антибактериальной терапии (положительный ответ на проводимое ранее лечение) [7].*

*К факторам, способным спровоцировать развитие у пациентки аденокарциномы желудка, следует отнести длительный прием иммуносупрессивных препаратов (с целью профилактики отторжения трансплантата [8]) и отягощенный по онкологическим заболеваниям наследственный анамнез (известно, что среди прямых родственников больных раком желудка наблюдаются накопления опухолей различных локализаций — женских половых органов, легкого, молочной железы, толстой кишки [9]).*

*Учитывая выполненную в 2008 г. тотальную колпроктэктомию и проведенную на догоспитальном этапе аноинтестиноскопию, можно исключить из круга дифференциального диагноза диареи злокачественные новообразования толстой кишки и оставшегося ее участка (каффа), а также ишемический колит.*

*Принимая во внимание перенесенные оперативные вмешательства, можно предположить возникновение у больной синдрома мальабсорбции. Так, формирование резервуара из подвздошной кишки после тотальной колэктомии может привести к уменьшению длины кишки и, как следствие, площади всасывающей поверх-*

*ности, а гепатэктомия в сочетании с холецистэктомией — к нарушению поступления желчи в просвет двенадцатиперстной кишки, нарушению эмульгирования жиров и формирования мицелл. Наконец, гипохлоргидрия, развившаяся вследствие резекции желудка, может сопровождаться нарушением переваривания белков и ускорением продвижения пищевого болуса [10]. Таким образом, мальабсорбция может быть рассмотрена как одна из составляющих возникновения диареи у наблюдавшейся пациентки. Кроме того, гипохлоргидрия, расстройство функции илеоцекального клапана, а также адекватной моторики тонкой кишки не позволяют исключить развитие СИБР [11].*

*Наличие туберкулеза кишечника у нашей больной сомнительно (нет указаний на перенесенный туберкулез в анамнезе, контакт с больными туберкулезом она отрицает). Кроме того, результаты диаскин-теста и флюорографии органов грудной клетки (от марта 2015 г.) исключают данное заболевание.*

*Инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта у больной также можно считать маловероятными ввиду отрицательного эпидемиологического анамнеза, отсутствия эпизодов интермиттирующей лихорадки и хронического течения диареи.*

*Учитывая сохраненный дистальный участок резецированной прямой кишки и наличие у больной таких факторов риска, как частые госпитализации в анамнезе, ВЗК, прием иммуносупрессивных препаратов, необходимо было включить *C. difficile*-ассоциированную болезнь в круг дифференциально-диагностического поиска [12].*

*С уверенностью предположить наличие у больной язвенного колита (но не болезни Крона) не представляется возможным, поскольку недоступна информация о ранее выполненных эндоскопических исследованиях кишечника, утеряны сведения из протокола хирургической операции и соответственно результаты морфологического исследования удаленного участка кишки. Вовлечение в воспалительный процесс подвздошной кишки (согласно данным анамнеза) может указывать на наличие БК, однако примерно у 20% пациентов с тотальной формой ЯК диагностируется восходящий илеит (как проявление СИБР или рефлюкса содержимого из слепой кишки) [13, 14]. Кроме того, ПСХ достоверно чаще встречается у лиц, страдающих ЯК (около 85%), чем у больных БК (1–14%) [15, 16].*

*Оценка паучита проводилась совместно с эндоскопистами на основании Гейдельбергской шкалы активности паучита (см. таблицу). Шкала включает в себя ряд клинических, эндоскопических и гистологических призна-*

*ков, выраженных в баллах. Диагноз паучита считается достоверным при сумме баллов 13 и более [17]. У наблюдаемой нами больной мы не могли оценить гистологические показатели, так как не проводилась биопсия слизистой оболочки резервуара, тем не менее сумма баллов первых двух критериев равнялась 15, что свидетельствовало о достоверном диагнозе паучита.*

*Таким образом, с учетом жалоб и данных анамнеза можно определить следующие наиболее вероятные причины формирования симптомов у нашей пациентки: воспаление в илео-резервуаре (паучит), нарушение функции щитовидной железы, мальабсорбция, СИБР, ВЗК.*

Объективные данные при поступлении: состояние относительно удовлетворительное, рост 168 см, масса тела 56 кг, индекс массы тела (ИМТ) 19,8 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, обычной влажности, чистые, периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 75 ударов в минуту, АД 110 и 80 мм рт. ст. Живот округлой формы, незначительно вздут, участвует в дыхании всеми отделами. На передней брюшной стенке визуализируются 2 поперечных рубца размерами 4 и 5 см (в области выведения илеостом) и один продольный рубец по срединной линии (результат срединной лапаротомии при операции по пересадке печени), без признаков воспаления. При перкуссии живота — тимпанический звук различной выраженности, при глубокой пальпации — живот болезненный в околопупочной области. Симптомов раздражения брюшины нет. Трансплантат печени не выступает из-под края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии, при пальпации край его закруглен, консистенция плотноэластичная, пальпация безболезненная. Отчетливо пальпируется нижний полюс селезенки, перкуторно селезенка увеличена: длинник — 13 см, поперечник — 6 см. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Данные физикального обследования указывают на возможное наличие у пациентки анемии (бледность кожных покровов), причиной ее могут выступать синдром мальабсорбции или хроническая кровопотеря вследствие нарушения целостности кишечной стенки. Увеличение селезенки, по-видимому, является проявлением портальной гипертензии, развившейся у больной с ПСХ. В пользу этого предположения свидетельствует отсутствие признаков заболеваний сердечно-сосудистой системы как причины, ведущей к формированию надпеченочной портальной гипертензии.

| Гейдельбергская шкала активности паучита (Heidelberg Pouchitis Activity Score) |                                              |                                            |       |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------|
| Критерии                                                                       | Баллы                                        | Критерии                                   | Баллы |
| Клинические критерии                                                           |                                              |                                            |       |
|                                                                                | Частота стула:                               | Видимая кровь в кале:                      |       |
|                                                                                | <8                                           | нет                                        | 0     |
|                                                                                | 8–10                                         | да                                         | 3     |
|                                                                                | 11–13                                        |                                            |       |
|                                                                                | >13                                          |                                            |       |
| Эндоскопические критерии                                                       | Недержание стула                             |                                            |       |
|                                                                                | нет                                          |                                            | 0     |
|                                                                                | да                                           |                                            | 3     |
|                                                                                | Отечность:                                   | Гиперемия:                                 |       |
|                                                                                | нет                                          | нет                                        | 0     |
| Гистологические критерии острого воспаления                                    | да                                           | легкая                                     | 2     |
|                                                                                |                                              | выраженная                                 | 3     |
|                                                                                | Грануляции:                                  | Сглаженность слизистой:                    |       |
|                                                                                | нет                                          | нет                                        | 0     |
|                                                                                | да                                           | да                                         | 2     |
| Гистологические критерии хронического воспаления                               | Рыхлость:                                    | Язвенные дефекты:                          |       |
|                                                                                | нет                                          | нет                                        | 0     |
|                                                                                | легкая                                       | незначительные                             | 2     |
|                                                                                | выраженная                                   | значительные                               | 3     |
|                                                                                | Полиморфоядерная лейкоцитарная инфильтрация: | Мононуклеарная лейкоцитарная инфильтрация: |       |
| Гистологические критерии острого воспаления                                    | нет                                          | нет                                        | 0     |
|                                                                                | редкая                                       | редкая                                     | 1     |
|                                                                                | умеренная (+/– крипт-абсцессы)               | умеренная                                  | 2     |
|                                                                                | выраженная (+/– крипт-абсцессы)              | выраженная                                 | 3     |
|                                                                                | Язвенные дефекты:                            | Атрофия ворсин:                            |       |
| Гистологические критерии хронического воспаления                               | нет                                          | нет                                        | 0     |
|                                                                                | незначительные/поверхностные                 | минимальная                                | 1     |
|                                                                                | значительные                                 | частичная                                  | 2     |
|                                                                                | обширные                                     | тотальная/субтотальная                     | 3     |

Максимальная сумма баллов — 36. Диагноз паучита считается достоверным при сумме баллов 13 и более.

При проведении лабораторных исследований были выявлены следующие изменения. По данным клинического анализа крови: гипохромная микроцитарная анемия (гемоглобин 97 г/л, эритроциты  $4,31 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 29,9%, анизоцитоз, микроцитоз, цветовой показатель 0,67), относительная и абсолютная лейкопения (лейкоциты  $2,9 \times 10^9$ /л; 890 кл./мкл).

В биохимическом анализе крови обращало внимание снижение уровня железа (5,3 мкмоль/л), общего белка (61,9 г/л) и альбумина (32,7 г/л). Концентрация калия (3,5 ммоль/л) — на нижней границе нормы. Содержание гормонов щитовид-

ной железы также в пределах нормальных значений:  $T_3$  (общий) 1,2 нг/мл,  $T_4$  (общий) 8 нг/мл, ТТГ 2,8 мМЕ/л.

При проведении иммунологических проб антитела иммуноглобулинов класса М и G к антигенам возбудителей кишечных инфекций (иерсиниоза, шигеллезов, сальмонеллезов) выявлены не были.

Показатели общего анализа мочи, а также уровень амилазы в моче — в границах нормы.

В копрограмме — положительная бензидиновая проба, умеренное количество нейтрального жира. Яйца глистов и простейшие не найдены.

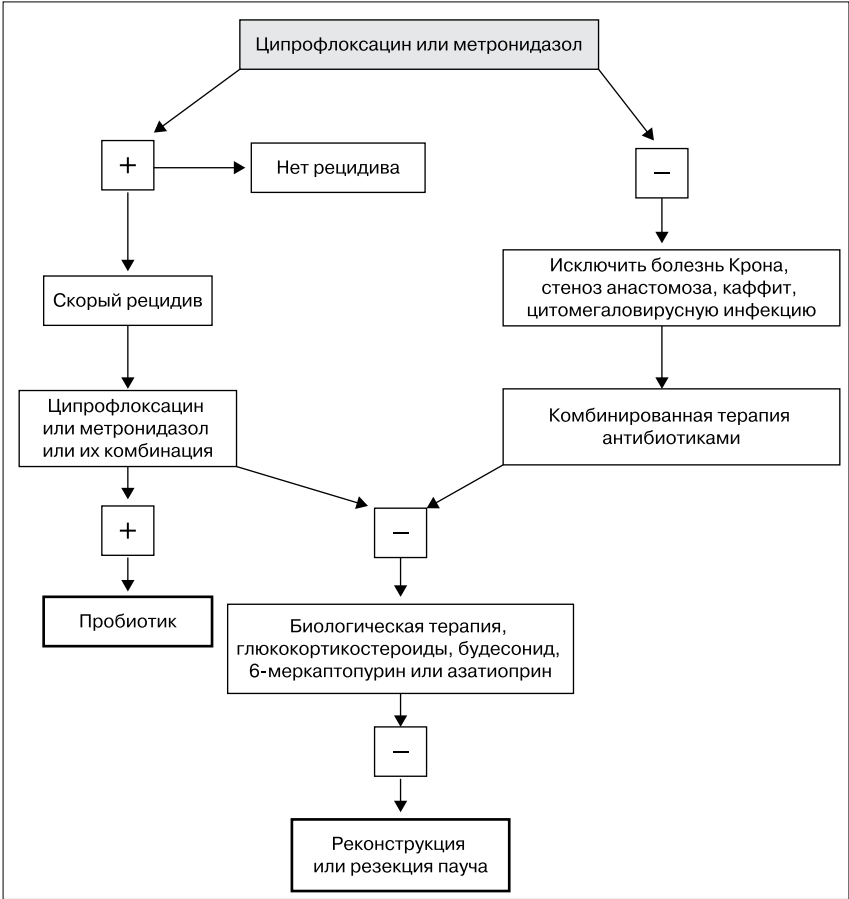


Рис. 5. Схема лечения паучита (по Gionchetti P., Calafiore A., Risoa D., et al. 2012)

При определении токсинов *C. difficile* в кале обнаружен клостридиальный токсин В.

Результаты лабораторных исследований подтверждают наличие у пациентки железодефицитной анемии, наиболее вероятными причинами которой может служить длительное кишечное кровотечение (о чем свидетельствует положительная бензидиновая проба в анализе кала) или синдром мальабсорбции. Изменения лейкограммы, видимо, обусловлены длительным приемом иммуносупрессивных препаратов и, возможно, гиперспленизмом.

Снижение содержания общего белка и альбумина, а также умеренное количество нейтрального жира в кале подтверждают предположение о наличии у больной синдрома мальабсорбции.

Нормальный уровень гормонов щитовидной железы исключает гиперфункцию последней как одну из причин диареи.

Отсутствие антител к антигенам шигелл, иерсиний, сальмонелл дает возможность исключить инфекционный процесс.

Неизменное количество эозинофилов в общем анализе крови наряду с отсутствием яиц глистов в общем анализе кала может свидетельствовать против паразитарных инвазий.

Выявление токсина *C. difficile* (токсин В) позволяет сделать заключение о наличии у пациентки *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Водородный дыхательный тест с лактулозой подтвердил наличие у больной синдрома избыточного бактериального роста (пик на 30-й и 60-й минутах).

Результаты УЗИ органов брюшной полости: состояние после трансплантации правой доли печени (размеры трансплантата 101×95 мм), признаки кавернозной трансформации воротной вены (отсутствие внутрипеченочных ветвей воротной вены, наличие ее коллатералей), увеличение селезенки до 154×55 мм, расширение селезеночной вены (9 мм на уровне ворот селезенки и 10 мм на уровне головки поджелудочной железы), а также верхней брыжеечной вены (15 мм).

По данным ЭГДС: дистальный рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, состояние после резекции желудка по Бильрот-1, нормальное состояние гастроэнтероанастомоза.

По данным мультиспиральной компьютерной энтероколонографии (МСКТ) выявлены признаки утолщения стенки пауча до 5 мм. Изменений в других отделах тонкой кишки, стриктур и новообразований не найдено, признаков текущего тромбоза воротной вены не отмечено, состояние трансплантата печени — без особенностей.

При оценке результатов УЗИ органов брюшной полости обращало внимание наличие коллатералей внутрипеченочных ветвей портальной вены. Кавернозная трансформация воротной вены в сочетании с расширением верхней брыжеечной вены с большой вероятностью указывает на перенесенный тромбоз воротной вены. Расширение селезеночной и верхней брыжеечной вен, а также спленомегалия выступают в качестве симптомов портальной гипертензии. Эти изменения могут быть рассмотрены в рамках осложнения цирроза печени — печеночной портальной гипертензии.

Принимая во внимание данные МСКТ, диагноз БК представляется сомнительным. В то же время изменения в илеорезервуаре (утолщение его стенки в 2,5 раза) подтверждают наличие воспалительного процесса в паuche. Также полученные данные позволяют подтвердить природу портальной гипертензии, поскольку

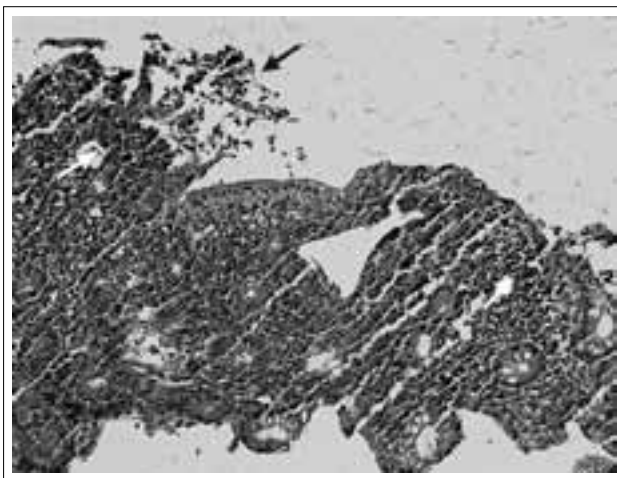


Рис. 6. Биоптат слизистой оболочки пауча пациентки Э. Не содержит ворсин с уплощенной поверхностью, крипты глубокие, в основании крипт клетки Панета не обнаруживаются. В собственной пластинке отмечается выраженное диффузное повышение плотности клеточного инфильтрата, представленного лимфоцитами, гистиоцитами и сегментоядерными лейкоцитами, на отдельных участках лейкоциты инфильтрируют покровный эпителий и эпителий крипт (белые стрелки). На поверхности биоптата очаговые скопления фибринозно-лейкоцитарного экссудата (черная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .

не исключают перенесенный тромбоз воротной вены.

Таким образом, у пациентки сняты возможные причины возникновения вышеуказанных жалоб, включенных в круг дифференциально-диагностического поиска, кроме паучита, СИБР, мальабсорбции и *C. difficile*-ассоциированной болезни.

На основании клинико-анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных исследований у больной был установлен следующий клинический диагноз.

**Комбинированное основное заболевание:**

1) язвенный колит, тотальная форма, восходящий илеит. Тотальная колпроктэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки с формированием двухствольной илеостомы в 2008 г. Закрытие илеостомы, формирование илеорезервуара и илеоанального анастомоза (J-образного пауча) в 2008 г.;

2) первичный склерозирующий холангит. Ортотопическая трансплантация правой доли печени от родственного донора (2008 г.) по поводу ПСХ и цирроза печени, класс В по Child–Pugh;

3) аденокарцинома задней стенки желудка (T4N1M0). Субтотальная резекция желудка по Бильрот-1 в 2010 г.;

4) *C. difficile*-ассоциированная болезнь — не осложнение, а четвертое основное заболевание.

**Осложнения основного заболевания:** хронический паучит, железодефицитная анемия легкой степени, синдром избыточного бактериального роста, портальная гипертензия (спленомегалия), синдром мальабсорбции,

**Сопутствующие заболевания:** рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии.

С учетом принятой лечебной тактики для пациентов с паучитом (рис. 5) больной назначен метронидазол в дозе 1,5 г/сутки. Данный препарат служит также препаратом выбора для лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни [14, 18, 19, 24].

После завершения 14-дневного курса лечения был назначен пробиотический препарат Флорасан-D (*Bifidobacterium bifidum* не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ, *Bifidobacterium longum* не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ, *Bifidobacterium infantis* не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ, *Lactobacillus rhamnosus* не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ) в дозе 1 капсула 3 раза в сутки.

Кроме того, пациентка получала железосодержащие препараты и панкреатин для коррекции синдрома мальабсорбции и такролимус по назначенной ранее схеме.

На фоне проводимого лечения в самочувствии больной отмечалась существенная положительная динамика в виде уменьшения выраженности абдоминальной боли и вздутия живота, урежения дефекаций до 5 раз в сутки (что является условной «нормой» для пациентов после выполнения тотальной колпроктэктомии с формированием тонкокишечного резервуара), отсутствия гематехезии, увеличения массы тела (ИМТ при выписке 20,5 кг/м<sup>2</sup>).

На фоне лечения пациентке была выполнена аноинтестиноскопия, по данным которой отмечались положительные эндоскопические изменения — уменьшение площади слизистой оболочки, покрытой фибрином, значительное снижение выраженности гиперемии и отека слизистой. Из участка слизистой оболочки резервуара с налетом фибрина был взят биоптат, при гистологическом исследовании выявлены признаки хронического паучита со структурной перестройкой слизистой оболочки по толстокишечному типу (рис. 6).

**Результаты гистологического исследования биоптата слизистой оболочки резервуара позволяют сделать заключение о развитии толстокишечной метаплазии тонкокишечной стенки резервуара. Вследствие данного феномена оказалось возможным возникновение у больной *C. difficile*-ассоциированной болезни [17].**

После достижения клинической ремиссии пациентка была выписана из стационара. В настоящее время самочувствие ее остается удовлетворительным, находится под амбулаторным наблюдением.

## Обсуждение

Во всем мире ВЗК занимают одно из ведущих мест среди болезней желудочно-кишечного тракта по тяжести течения, частоте осложнений и летальности [14].

В настоящее время в патогенезе ВЗК большое внимание уделяется изменению состава кишечной микрофлоры. Нарушение барьерной функции кишечника у пациентов, страдающих ЯК и БК, в сочетании с преобладанием в кишечном биоценозе условно-патогенных и патогенных микроорганизмов приводит к существенно большему напряжению иннатной и адаптивной иммунной системы, что обуславливает формирование клинических, эндоскопических и морфологических симптомов заболевания [19].

ЯК — хроническое заболевание неуточненной этиологии, при котором поражается только толстая кишка (исключение ретроградный илеит) [9, 14]. Распространенность ЯК составляет от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения, а ежегодный прирост заболеваемости — от 5 до 20 случаев на 100 тыс. населения [14].

Консервативная терапия ЯК включают назначение 5-АСК, глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов, антицитокиновых препаратов. Показаниями к хирургическому лечению служат неэффективность консервативной терапии или невозможность ее продолжения, рак толстой кишки или высокий риск его возникновения, а также кишечные осложнения. К осложнениям, требующим экстренного хирургического вмешательства, относят токсическую дилатацию (токсический мегаколон), перфорацию кишки и кишечное кровотечение [14].

Оптимальным вариантом выполнения оперативного вмешательства, позволяющим избежать пожизненного наложения илеостомы, сохранить функцию ануса и адекватный акт дефекации, служит создание тонкокишечного резервуара или пауча (от англ. *pouch*), низведение его в малый таз и формирование илеоанального анастомоза, что обеспечивает естественный пассаж кишечного содержимого. Данная операция выполняется в два этапа: первый — проведение колэктомии с выведением на переднюю брюшную стенку илеостомы, на втором — после окончания периода заживления (в среднем через 6 месяцев) осуществляется реконструктивная операция с формированием пауча.

Воспаление в слизистой оболочке сформированного резервуара (пауча) развивается примерно у 50% пациентов, перенесших тотальную колэктомию с формированием илеорезервуара [18, 20]. Причина развития данного состояния в настоящее время остается неизвестной; в качестве факторов, способствующих развитию воспаления, рассматриваются изменения бактериальной микрофлоры резервуара и снижение скорости эвакуации кишечного содержимого [20].

Предлагаются следующие классификации паучита:

- по продолжительности времени, прошедшего с момента формирования резервуара до развития заболевания выделяют острый (менее 4 недель) и хронический (более 4 недель) паучит;

- в зависимости от ответа на проводимую терапию — паучит, поддающийся лечению антибактериальными препаратами и рефрактерный к ним (развивается в 10–20% случаев);

- кроме того, отдельно рассматривается рецидивирующий (или непрерывный) паучит (три и более эпизодов острого воспаления в резервуаре) [21].

Клиническими проявлениями паучита служат: учащение стула, недержание каловых масс, подтекание кишечного содержимого в ночные часы, боль в животе спастического характера, гематехезия, повышение температуры тела до субфебрильных цифр.

К наиболее характерным эндоскопическим признакам относят: эритему, отек, рыхлость, зернистость слизистой оболочки, наличие в ней эрозий или изъязвлений, контактную кровоточивость [14, 19–21].

**Метаплазия толстокишечного типа слизистой оболочки** развивается в среднем через 5 лет примерно у 10% пациентов, перенесших тотальную колэктомию с формированием резервуара. В результате постоянного повреждения стенки пауча кишечным содержимым (вследствие выполнения резервуарной функции) развивается атрофия ворсин слизистой оболочки, что в конечном итоге приводит к формированию толстокишечной метаплазии [17]. Наличие толстокишечного эпителия у таких больных может сопровождаться развитием заболеваний, характерных для толстой кишки, в том числе *C. difficile*-ассоциированной болезни [22], как это и произошло у наблюдаемой нами больной.

Токсин В *C. difficile* (выявленный в кале пациентки) индуцирует апоптоз и некроз эпителиальных клеток путем разрушения цитоскелета и плотных контактов, что вызывает как повышение парацеллюлярной проницаемости, так и гибель клетки. Нарушение барьера слизистой оболочки позволяет токсинам непосредственно оказывать влияние на иммунные клетки (тучные клетки, макрофаги) и нейроны, что приводит к увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов (таких как ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , нейрпептиды и др.), миграции нейтрофилов с последующей деструкцией и некрозом эпителиальных клеток. Повышение парацеллюлярной проницаемости обеспечивает выход форменных элементов крови, в том числе нейтрофилов, в просвет кишки, а также массивную секрецию жид-

кости. [23]. При морфологическом исследовании определяются некроз слизистой оболочки и подслизистого слоя, замена их массами фибрина со скоплениями нейтрофилов, кровоизлияниями в слизистую оболочку и мышечном слое, лимфоцитарной инфильтрацией, преимущественно очагового характера [24].

Препаратами первой линии в лечении паучита выступают антибиотики (метронидазол, цiproфлоксацин). Кроме того, результаты ряда исследований доказали, что назначение пробиотиков таким пациентам способствует индукции и поддержанию клинической ремиссии заболевания.

При отсутствии эффекта антибактериальной терапии следует вернуться к пересмотру диагноза, в частности исключить БК, цитомегаловирусную инфекцию, воспаление сохраненного участка прямой кишки (каффит), стеноз анастомоза, функциональные нарушения.

В случае отсутствия всех перечисленных заболеваний необходимо обратиться к схеме второй линии, включающей в себя препараты 5-АСК, глюкокортикостероиды, азатиоприн и биологическую терапию. При неэффективности консервативного лечения рекомендуется прибегнуть к резекции или реконструкции пауча [18–21].

Наряду с ЯК у пациентки был установлен диагноз ПСХ — хронического прогрессирующего заболевания печени, при котором отмечается склерозирующее воспаление внутри- и внепеченочных желчных протоков. Для него характерна частая ассоциация с воспалительными заболеваниями кишечника (они выявляются примерно у 75% пациентов с ПСХ), при этом в 80–85% случаев диагностируют ЯК [16, 25, 26].

Возможности консервативной терапии ПСХ ограничены. На основании результатов исследований, в которых у пациентов с ПСХ изучалась эффективность и безопасность разных групп медикаментов, в том числе иммуносупрессоров, комплексообразующих соединений, препаратов желчных кислот, можно сделать заключение об отсутствии влияния каждой из них на скорость прогрессирования заболевания, биохимические изменения и выживаемость больных. В то же время, необходимо отметить, что прием УДХК (в дозе 10–12 мг/день) способствует уменьшению выраженности кожного зуда, а следовательно, повышению качества жизни пациентов с ПСХ. В терминальных стадиях заболевания, а также при наличии дисплазии холангиоцитов или рецидивирующем бактериальном холангите рекомендуется выполнение трансплантации печени с последующим длительным приемом иммуносупрессоров с целью предупреждения развития реакции отторжения трансплантата (в раннем послеоперационном периоде также назначаются противовирусные препараты для предупреж-

дения развития цитомегаловирусной инфекции на фоне иммуносупрессии) [27]. Рецидив ПСХ в трансплантате наблюдается у 20–40% пациентов [26, 27]. Выживаемость в течение года после трансплантации составляет около 90%, в течение 5 лет — около 75%, при этом снижение показателей выживаемости нередко связано с формированием холангиокарциномы, которая чаще встречается при сочетании ПСХ и ВЗК и осложняет течение ПСХ примерно в 10% случаев [15, 25, 28].

Приводятся данные, что наличие ПСХ у пациентов с ЯК сопровождается более высоким риском развития колоректального рака и дисплазии толстой кишки, а также является фактором риска развития паучита [16].

Наблюдаемая у нашей пациентки положительная динамика клинической и эндоскопической картины заболевания при использовании для лечения метронидазола и пробиотика Флорасан-Д отражает возможность успешного применения указанных препаратов при обострении хронического паучита на фоне клостридиальной инфекции.

## Заключение

Особенностью данного клинического наблюдения служит выявление инфекции *C. difficile* у больной с хроническим паучитом, перенесшей тотальную колэктомию по поводу тотальной формы ЯК и трансплантацию печени по поводу ПСХ.

Основные жалобы пациентки при поступлении включали абдоминальную боль, диарею, гематохезию, вздутие живота, общую слабость. При проведении обследования были диагностированы обострение хронического паучита, СИБР, синдром мальабсорбции, железодефицитная анемия и клостридиальная инфекция.

Возникновение *C. difficile*-ассоциированного заболевания у пациентки, перенесшей тотальную колэктомию, было обусловлено несколькими факторами: сохранением дистального участка резцированной прямой кишки (каффа), развитием толстокишечной метаплазии эпителия резервуара, наличием факторов риска развития *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Назначение антибактериальных препаратов (метронидазола), активных в отношении клостридиальной инфекции и относящихся к препаратам первой линии в лечении паучита, в сочетании с бифидум- и лактобактериями, содержащимися в пробиотическом препарате Флорасан-Д, может привести к существенному клиническому и эндоскопическому улучшению, что подчеркивает значение бактериального фактора как возможного триггера в возникновении воспалительного процесса в кишечнике.

Таким образом, у пациентов, перенесших тотальную колэктомию, возможно развитие паучита и *C. difficile*-ассоциированной болезни, способной отягощать течение паучита.

## Клинический диагноз

### Комбинированное основное заболевание:

1) язвенный колит, тотальная форма, восходящий илеит. Тотальная колпроктэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки с формированием двухствольной илеостомы в 2008 г. Заккрытие илеостомы, формирование илеорезервуара и илеоанального анастомоза (J-образного пауча) в 2008 г.;

2) первичный склерозирующий холангит. Ортопеченочная трансплантация правой доли печени от родственного донора (2008 г.) по поводу ПСХ и цирроза печени, класс В по Child–Pugh;

## Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А.* Синдром диареи. 2-е изд., расшир. и перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.
1. *Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Sklyanskaya O.A.* Diarrhea syndrome. 2 ed., expanded. M.: GEOTAR-Media, 2002.
2. *Tadros M., Majumder S., Birk J.W.* A review of ischemic colitis: is our clinical recognition and management adequate? Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 7(7):605-13.
3. *Barr W., Smith A.* Acute diarrhea. Am Fam Physician 2014; 89(3):180-9.
4. *Sweetser S.* Evaluating the patient with diarrhea: a case-based approach. Mayo Clin Proc 2012; 87(6):596-602.
5. *Debi U., Ravisankar V., Prasad K.K., Sinha S.K., Sharma A.K.* Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. World J Gastroenterol 2014; 20(40):14831-40.
6. *Quigley E.M.* Small intestinal bacterial overgrowth: what it is and what it is not. Curr Opin Gastroenterol 2014; 30(2):141-6.
7. *Mahadevan U., William J. Sandborn.* Pouchitis: clinical characteristics and management. Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside 2005; Section II; 643-58.
8. *Chapman J.R., Webster A.C., Wong G.* Cancer in the transplant recipient. Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3(7):a015677.
9. *Turpin A., Cattani S., Leclerc J., Wacrenier A., Manouvrier-Hanu S., Buisine M.P., Lejeune-Dumoulin S.* Hereditary predisposition to cancers of the digestive tract, breast, gynecological and gonadal: focus on the Peutz-Jeghers. Bull Cancer 2014; 101(9):813-22.
10. *Шептулин А.А.* Синдром мальабсорбции: клиника, диагностика и лечение. Consilium Medicum 2001; 1(3).
10. *Sheptulin A.A.* Malabsorption syndrome: clinical presentation, diagnostics and treatment. Consilium Medicum 2001; 1(3).
11. *Ardatskaia M. D., Loginov V.A., Minushkin O.N.* Syndrome of bacterial overgrowth in patients with the reduced stomach acid secretion: some aspects of the diagnosis. Eksp Klin Gastroenterol 2014; 12:30-6.
12. *Ryan K.J., Ray C.G.* Sherris medical microbiology. 4<sup>th</sup> ed. McGraw Hill, 2004:322-4.
13. *Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A., Windsor A., Colombel J.F., Allez M., D’Haens G., D’Hoore A., Mantzaris G., Novacek G., Oresland T., Reinisch W., Sans M., Stange E., Vermeire S., Travis S., van*

3) аденокарцинома задней стенки желудка. (T4N1M0). Субтотальная резекция желудка по Бильрот-1 в 2010 г.

4) *C. difficile*-ассоциированная болезнь — не осложнение, а четвертое основное заболевание.

**Осложнения основного заболевания:** хронический паучит, железодефицитная анемия легкой степени, синдром избыточного бактериального роста, портальная гипертензия (спленомегалия), синдром мальабсорбции, *C. difficile*-ассоциированная болезнь.

**Сопутствующие заболевания:** ГЭРБ, недостаточность кардии, рефлюкс-эзофагит.

## Морфологический диагноз

Хронический активный паучит со структурной перестройкой слизистой оболочки по толстокишечному типу.

*Assche G.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J Crohns Colitis 2012; 6(10):991-1030.

14. *Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Белоусова Е.А., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Лапина Т.Л., Маев И.В., Москалев А.И., Низов А.И., Николаева Н.Н., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Тертычный А.С., Ткачев А.В., Трухманов А.С., Халиф А.Л., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шифрин О.С., Щукина О.Б.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(1):48-65.
14. *Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Achkasov S.I., Baranovsky A.Yu., Belousova Ye.A., Golovenko O.V., Grigoryev Ye.G., Kostenko N.V., Lapina T.L., Mayev I.V., Moskalev A.I., Nizov A.I., Nikolayeva N.N., Osipenko M.F., Pavlenko V.V., Parfenov A.I., Poluektova Ye.A., Rumyantsev V.G., Timerbulatov V.M., Tertychny A.S., Tkachev A.V., Trukhmanov A.S., Khalif A.L., Khubezov D.A., Chashkova Ye.Yu., Shifrin O.S., Schukina O.B.* Diagnostics and treatment ulcerative colitis in adult patients: guidelines of the Russian gastroenterological association and Association of coloproctologists of Russia. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25(1):48-65.
15. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / Под ред. *Ивашкина В.Т.* 2-е изд. М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005.
15. Liver and biliary diseases. manual for physicians / Ed.: *Ivashkin V.T.*, 2 ed. M.: Publishing house «M-Vesti», 2005.
16. *Broomé U., Bergquist A.* Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. Semin Liver Dis 2006; 26(1):31-41.
17. *Pawelka D., Bednarz W., Krawczyk Z., Rzeszutko M., Olewiński R., Czopnik P.* Ileal pouch morphology and microbiology in ulcerative colitis patients. Adv Clin Exp Med 2015; 24(2):267-74.
18. *Gionchetti P., Calafiore A., Risso D., et al.* The role of antibiotics and probiotics in pouchitis. Ann Gastroenterol 2012; 25; 100-5.

19. *Полуэктова Е.А., Сидорина Ю.О., Кучумова С.Ю., Королев А.В., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т.* Обоснование применения и оценка эффективности пробиотиков у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(2):58-68.

19. *Poluektova Ye.A., Sidorina Yu.O., Kuchumova S.Yu., Korolev A.V., Shifrin O.S., Ivashkin V.T.* Substantiation of application and efficacy estimation of probiotics at inflammatory bowel diseases. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25 (2): 58-68.

20. *Hillary Steinhart A., Ben-Bassat O.* Pouchitis: a practical guide. Frontline Gastroenterol 2013; 4:198-204.

21. *Mahadevan U., William J. Sandborn.* Pouchitis: clinical characteristics and management. Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside. 2005; Section II:643-58.

22. *Seril D.N., Shen B.* Clostridium difficile infection in the postcolectomy patient. Inflamm Bowel Dis 2014; 20(12):2450-69.

23. *Xingmin Sun, Tor Savidge, Hanping Feng.* The enterotoxigenicity of *Clostridium difficile* toxins. Toxins 2010; 2(7):1848-80.

24. *Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Тertychnyy A.C., Полуэктова Е.А., Лапина Т.Л., Ляшенко О.С.* Clostridium difficile-ассоциированная болезнь. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(6) в печати.

24. *Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Tertychnyy A.S., Poluektova Ye.A., Lapina T.L., Lyashenko O.S.* Clostridium difficile-associated disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25 (6) in a seal.

25. *Ивашкин В.Т., Буверов А.О.* Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М.: Изд. Дом «М-Вести», 2011.

25. *Ivashkin V.T., Buyeverov A.O.* Autoimmune liver diseases in clinical practice. М.: Publishing house «M-Vesti», 2011.

26. *Ивашкин В.Т., Шептулина А.Ф., Райхельсон К.Л., Лосик Е.А., Ивашкин К.В., Охлобыстин А.В., Баранская Е.К., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С.* Аутоиммунные заболевания органов пищеварительной системы. Вестник РАМН 2015; 70(2):169-82.

26. *Ivashkin V.T., Sheptulina A.F., Raykhelson K.L., Losik Ye.A., Ivashkin K.V., Okhlobystin A.V., Baranskaya Ye.K., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S.* Autoimmune diseases of digestive organs. The bulletin of Russian Academy of Medical Science 2015; 70(2):169-82.

27. *Koffron A.I., Stein J.A.* Liver transplantation: indications, pretransplant evaluation, surgery, and posttransplant complications. Med Clin North Am 2008; 92(4):861-88.

28. *Seo M., Okada M., Osamura S., et al.* Colonic cancer in patient with primary sclerosing cholangitis and long-standing ulcerative colitis. J Gastroenterol 1997; 32(1):83-8.

# Цитокины толстой кишки при тяжелой форме язвенного колита

Е.А. Конович, К.Е. Широких, И.Л. Халиф, М.В. Шапина

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

## Colonic cytokines for severe ulcerative colitis

Ye.A. Konovich, K.Ye. Shirokikh, I.L. Khalif, M.V. Shapina

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

**Цель исследования.** Определить профиль цитокинов резецированной толстой кишки у больных с тяжелой формой язвенного колита (ЯК).  
**Материал и методы.** Исследовали 48 биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, резецированной у 7 больных тотальным ЯК. Всем пациентам по поводу тяжелого, резистентного к консервативной терапии течения заболевания проведено хирургическое лечение в объеме колэктомии. Активность воспалительного процесса определяли на основании степени выраженности эрозивно-язвенного поражения толстой кишки. Определение концентрации цитокинов в надосадочной жидкости после центрифугирования гомогената биоптата массой 10 мг проводили на анализаторе протеинов «Bio-Plex» («Bio-Rad», США). В качестве контрольной группы использовали биоптаты неизменной слизистой оболочки толстой кишки, удаленной у 10 больных раком.  
**Результаты.** Уровень цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО-α (фактор некроза опухоли-α), ИФН-γ (интерферон-γ), ИЛ-17 и ИЛ-12 в биоптатах толстой

**Aim of investigation.** To assess colonic cytokines profile at severe ulcerative colitis (UC).  
**Material and methods.** Overall 48 biopsy specimens of colonic mucosa obtained at resection operations in 7 patients with total form of UC were investigated. All patients underwent total colectomy for severe treatment-resistant UC. Activity of inflammatory process was determined by severity of erosive and ulcerative lesions of the colon. Cytokine concentration was evaluated in supernatant fluid after centrifugal separation of 10 mg biopsy specimen homogenate by the protein analyzer «Bio-Plex» («Bio-Rad», USA). Colonic mucosa biopsy specimens of unaffected parts of the large intestine resected in 10 patients with colorectal cancer were used as controls.  
**Results.** Tissue levels of IL-1β, IL-8, IL-6, TNF-α (tumor necrosis factor-α), IFN-γ (interferon-γ), IL-17 and IL-12 in biopsy specimens the large intestine of UC patients were significantly elevated. The most significant elevation was found for IL-8 and IL-1β, with the ratio of 3:1 (in the control group 0,35:1). The cytokine content in biopsy specimens of the large intestine has

кишки больных ЯК был значительно повышен. В наибольшей концентрации в соотношении 3:1 (в контрольной группе 0,35:1) выявлялись ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$ . Содержание цитокинов в биоптатах толстой кишки было увеличено по сравнению с терминальным отделом тонкой кишки, а их уровень в левых отделах толстой кишки и поперечной ободочной кишке был выше, чем в слепой и восходящей ободочной кишке.

Наиболее существенно при выраженной активности воспалительного процесса по сравнению с умеренной возрастал уровень ИЛ-8, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . Профиль цитокинов с преобладанием ИЛ-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ >ИЛ-8>ИЛ-6 (ИФН- $\gamma$ )>ФНО- $\alpha$ ) наблюдался в 14 (77,7%) из 18 биоптатов с умеренным воспалением в сравнении с аналогичным профилем цитокинов в 9 (47,3%) из 19 биоптатов с выраженной активностью воспаления ( $p=0,05$ ). Профиль цитокинов с преобладанием ИЛ-8 — (ИЛ-8>ИЛ-1 $\beta$ >ИЛ-6 (ФНО- $\alpha$ )>ФНО- $\alpha$  (ИЛ-6)) обнаруживался в 3 из 18 (16,6%) биоптатов с умеренным и в 9 из 19 (47,3%) биоптатов с выраженным воспалением ( $p<0,05$ ). Цитокины ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-10 и ИЛ-13 у больных ЯК и контрольной группы не найдены.

**Выводы.** Значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов с преобладанием ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 соответственно при умеренной и выраженной активности эрозивно-язвенного поражения наблюдалось в биоптатах толстой кишки по сравнению с терминальным отделом тонкой кишки больных ЯК и контрольной группы; в левых отделах толстой кишки и поперечной ободочной кишке больных ЯК — по сравнению с восходящей и слепой кишкой. Увеличение содержания ИФН- $\gamma$  и ИЛ-17 при выраженной активности воспаления указывает на наличие общих механизмов патогенеза язвенного колита и болезни Крона.

**Ключевые слова:** язвенный колит, толстая кишка, цитокины.

been increased in comparison to terminal portion of the small intestine, and the cytokine level in the left and transverse part of the colon was higher, than in cecum and ascending colon.

At severe inflammation as compared to moderate inflammation the most significant increase was found for IL-8, IL-6 and TNF- $\alpha$ . Cytokine profile with the prevalence of IL-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ >IL-8>IL-6 (IFN- $\gamma$ )>TNF- $\alpha$ ) was observed in 14 (77,7%) of 18 biopsy specimens with moderate inflammation while similar cytokine pattern was observed in 9 (47,3%) of 19 biopsy specimens with severe inflammation ( $p=0,05$ ). Domination of IL-8 (IL-8>IL-1 $\beta$ >IL-6 (TNF- $\alpha$ )>TNF- $\alpha$  (IL-6)) in cytokine profile was found in 3 of 18 (16,6%) biopsy specimens with moderate and in 9 of 19 (47,3%) biopsy specimens with a severe inflammation ( $p<0,05$ ). Cytokines IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10 and IL-13 when undetected neither in UC patients, nor in control group.

**Conclusions.** Significant increase in proinflammatory cytokine level with prevalence of IL-1 $\beta$  and IL-8 at moderate and severe erosive — ulcerative involvement respectively was observed in colonic mucosa biopsies in comparison to terminal ileum of UC patients and control group; in the left part and transverse colon versus ascending colon and caecum of UC patients. Elevation of IFN- $\gamma$  and IL-17 content at severe inflammation indicates presence of common mechanisms in ulcerative colitis disease and Crohn's disease pathogenesis.

**Key words:** ulcerative colitis, the colon, cytokines.

7, 10, 14]. Патогенез воспалительных заболеваний кишечника рассматривается как дисбаланс провоспалительных популяций и цитокинов Th1-клеток (ИЛ-12, ИЛ-18, ИФН- $\gamma$  (интерферон- $\gamma$ ) и др.), Th17-клеток (ИЛ-23, ИЛ-17) — при *болезни Крона* (БК) и Th2-клеток (ИЛ-4, ИЛ-5), NKT-клеток (ИЛ-13) — при ЯК и противовоспалительных (регуляторных) клеток и цитокинов — Treg (TGF- $\beta$ , ИЛ-10, ИЛ-22 и др.) [2, 5, 11, 18].

Традиционно, иммунопатогенез ЯК связывают с дисрегуляцией популяций Th2-клеток и NKT-клеток. Однако накопление данных о новых провоспалительных популяциях клеток (Th17) и цитокинах (ИЛ-17, ИЛ-33), двойственности функций отдельных цитокинов (TGF- $\beta$ ), переоценка противовоспалительной и недооценка провоспалительной функций других цитокинов ведут к пересмотру некоторых позиций, в том числе обосновывают роль Th1 (ИФН- $\gamma$ )-клеток и Th17 (ИЛ-17)-клеток и ассоциированных с ними провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$  — фактор

некроза опухоли- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17) в иммунопатогенезе не только болезни Крона, но и ЯК [9, 15]. Вместе с тем пока нет достаточного представления о профилях цитокинов пораженной толстой кишки при различной активности воспалительного процесса.

У 15–20% больных тотальным ЯК его рецидив протекает в форме тяжелой атаки с наличием распространенного деструктивно-язвенного поражения и выраженных клинических проявлений на фоне неэффективности медикаментозной терапии и осложнений, требующих удаления толстой кишки [4, 6]. Поэтому поиск методов прогнозирования течения заболевания, резистентности к консервативной терапии, предикторов неэффективности антицитокиновой терапии составляет значительную часть проводимых в настоящее время работ. Решение этих задач диктует необходимость исследований широкого спектра цитокинов толстой кишки на разных стадиях патогенеза ЯК.

В связи с вышеизложенным **цель** исследования состояла в изучении профиля цитокинов резецированной толстой кишки у больных с тяжелым течением ЯК на высоте развития деструктивного неконтролируемого воспалительного процесса.

## Материал и методы исследования

Материалом исследования явились 48 биоптатов слизистой оболочки из всех отделов толстой кишки, резецированной у 7 больных ЯК. Мужчин было 3, женщин — 4, средний возраст 39,2 $\pm$ 7,1 года (20–67 лет). Диагноз устанавливали на основании данных клинко-инструментальных (колоноскопия, лучевые методы и др.) и лабораторных исследований в соответствии с международными критериями [4].

Длительность заболевания составляла от полутора месяцев до 17 лет. Острое течение выявлено у 3 человек, хроническое непрерывное — у 2 и рецидивирующее — у 2; fulminantная форма наблюдалась у 2, тяжелая — у 3, среднетяжелая — у 2. Гормонорезистентная и гормонозависимая формы отмечены каждая у 2 пациентов. Тотальное поражение толстой кишки обнаружено у всех больных. Им было проведено хирургическое лечение в объеме колэктомии с илеостомией по Бруку.

Степень активности воспалительного процесса определяли по выраженности эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки: умеренная активность — изменения в виде эрозий и отдельных язв диаметром менее 5 мм; выраженная активность — изменения в виде крупных (диаметром более 5 мм) множественных язв, образующих обширные язвенные дефекты [1]. Контрольную группу составили 22 биоптата макроскопически неизмененной слизистой оболочки прямой и обо-

дочной кишки, резецированной у 10 больных раком толстой кишки.

Биоптат массой 10 мг гомогенизировали в 500 мкл физиологического буферного раствора, pH 7,2. Гомогенат ткани центрифугировали при 13 000 g в течение 30 минут и температуре 4 °C; надосадочную жидкость хранили до исследования при температуре –70 °C. Содержание цитокинов определяли на анализаторе протеинов «Bio-Plex» («Bio-Rad», США), представляющем собой точную систему с двумя лазерами для детекции и регистрации флуоресценции биомолекулярных реакций на поверхности микросфер. В работе использовали тест-наборы Bio-Rad в соответствии с инструкцией фирмы. Уровень цитокинов выражали в пг/биоптат (10 мг).

Результаты исследований были статистически проанализированы с использованием метода Манна–Уитни для определения различий концентраций цитокинов и с помощью точного критерия Фишера — для оценки достоверности разности долей (процентов) при уровне значимости  $p<0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Цитокины ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-10 и ИЛ-13 были обнаружены в большинстве биоптатов толстой кишки больных ЯК в незначительных концентрациях (0,01–0,2 пг/мг) и не выявлялись в биоптатах толстой кишки контрольной группы. Цитокины ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  содержались в значительной части биоптатов в количестве выше 1 пг/мг и были включены в дальнейший анализ. ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  с высокой частотой (95–100%) присутствовали в биоптатах как больных ЯК, так и контрольной группы. ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-17 и ИФН- $\gamma$  выявлялись достоверно чаще у больных ЯК — соответственно 95,8 и 63,6% ( $p<0,01$ ), 83,3 и 27,2% ( $p<0,001$ ), 83,3 и 27,2% ( $p<0,001$ ), 62,5 и 4,5% ( $p<0,001$ ).

Уровень цитокинов в толстой кишке больных ЯК по сравнению с контрольной группой значительно повышался (табл. 1). В наибольшей концентрации в соотношении 3:1 в толстой кишке больных ЯК выявлялись ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$ . В контрольной группе их соотношение составляло 0,35:1.

Во всех отделах пораженной толстой кишки (табл. 2) наблюдался более высокий уровень цитокинов, чем в терминальном отделе тонкой кишки. В каждом из сегментов (прямая кишка, сигмовидная ободочная кишка, нисходящая ободочная кишка) левой половины толстой кишки и в поперечной ободочной кишке по сравнению с тонкой кишкой регистрировалось значительное увеличение содержания 2–4 провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17, ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ ).

Таблица 1

Концентрация цитокинов в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки  
больных язвенным колитом, пг/10 мг

| Клинические группы            | Цитокины ( $M\pm m$ )        |                             |                                 |                             |                            |                           |                            |
|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
|                               | ИЛ-1 $\beta$                 | ИЛ-6                        | ИЛ-8                            | ИЛ-12                       | ИЛ-17                      | ИФН- $\gamma$             | ФНО- $\alpha$              |
| Язвенный колит ( $n=48$ )     | 64,6 $\pm$ 8,2*<br>(0–250)   | 39,0 $\pm$ 17,0*<br>(0–528) | 183,0 $\pm$ 64,8*<br>(0,9–2010) | 0,91 $\pm$ 0,18*<br>(0–5,8) | 5,9 $\pm$ 1,6*<br>(0–52)   | 10,1 $\pm$ 2,9*<br>(0–91) | 15,8 $\pm$ 4,0*<br>(0–126) |
| Контрольная группа ( $n=22$ ) | 5,4 $\pm$ 0,92<br>(0,7–16,9) | 0,22 $\pm$ 0,06<br>(0–1,0)  | 1,9 $\pm$ 0,07<br>(0,3–12,5)    | 0,05 $\pm$ 0,03<br>(0–0,6)  | 0,14 $\pm$ 0,09<br>(0–1,6) | 0,1 $\pm$ 0,1<br>(0–0,23) | 0,9 $\pm$ 0,2<br>(0–3,5)   |

\* $p<0,01$  — различия между уровнями цитокинов в биоптатах толстой кишки больных язвенным колитом и контрольной группы.

Таблица 2

Концентрация цитокинов в биоптатах слизистой оболочки различных отделов толстой кишки  
и терминального отдела тонкой кишки больных язвенным колитом, пг/10 мг

| Локализация                                | Цитокины (медиана)  |                                   |                    |                |                  |                                 |                   |
|--------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|--------------------|----------------|------------------|---------------------------------|-------------------|
|                                            | ИЛ-1 $\beta$        | ИЛ-6                              | ИЛ-8               | ИЛ-12          | ИЛ-17            | ИФН- $\gamma$                   | ФНО- $\alpha$     |
| Прямая кишка ( $n=12$ )                    | 42,4<br>(0–250)     | 3,3*<br>(0–528)                   | 16,6<br>(2,7–829)  | 0,3<br>(0–2,5) | 2,0<br>(0–52)    | 6,5*<br>(0–50,9)                | 9,6<br>(0,6–73,1) |
| Сигмовидная ободоч-<br>ная кишка ( $n=7$ ) | 58,2*<br>(1,6–200)  | 2,3*<br>(0,2–98,2)                | 13,9<br>(1,9–602)  | 0,5<br>(0–3,0) | 2,6<br>(0–13,1)  | 6,2<br>(0–34,0)                 | 6,5*<br>(0–105)   |
| Нисходящая ободоч-<br>ная кишка ( $n=7$ )  | 44,6<br>(1,5–143)   | 5,9*<br>(0,3–430)                 | 25,7<br>(1,0–2010) | 0,6<br>(0–5,0) | 2,8*<br>(0–46,9) | 5,6<br>(0–91,6)                 | 5,5*<br>(0–126)   |
| Поперечная ободоч-<br>ная кишка ( $n=7$ )  | 62,2*<br>(15,7–166) | 12,0* <sup>**</sup><br>(0,7–23,9) | 26,1<br>(5,0–1014) | 0,5<br>(0–2,5) | 3,5<br>(0–7,9)   | 10,4* <sup>**</sup><br>(0–19,1) | 8,5<br>(1,6–58,2) |
| Восходящая ободоч-<br>ная кишка ( $n=8$ )  | 20,4<br>(1,4–206)   | 1,0<br>(0–278)                    | 16,0<br>(0,9–266)  | 0,5<br>(0–4,0) | 1,3<br>(0–9,8)   | 1,5<br>(0–25,8)                 | 3,5<br>(0,5–16,3) |
| Слепая кишка ( $n=7$ )                     | 17,4<br>(1,2–139)   | 0,8<br>(0,2–23,0)                 | 12,5<br>(3,6–86,5) | 0,3<br>(0–5,8) | 1,1<br>(0–13,4)  | 0<br>(0–18,3)                   | 1,9<br>(0,5–18,1) |
| Тонкая кишка ( $n=5$ )                     | 8,8<br>(1,1–13,6)   | 0,3<br>(0,1–1,8)                  | 4,3<br>(2,8–21,8)  | 0,1<br>(0–1,2) | 0,3<br>(0–1,6)   | 0<br>(0–9,1)                    | 1,5<br>(0,8–4,8)  |

\* $p<0,05$  — различия между уровнями цитокинов в отделах толстой кишки и тонкой кишке; \*\* $p<0,05$  — различия между уровнями цитокинов в поперечной ободочной и слепой кишке.

Уровень ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  в левых отделах толстой кишки был в 2–4 раза выше, чем в слепой и восходящей ободочной кишке. Тенденция к более высокой продукции цитокинов наблюдается в поперечной ободочной кишке, содержание в которой ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  было достоверно выше, чем в слепой кишке (см. табл. 2).

Независимо от степени активности воспалительного процесса цитокины ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  обнаруживались почти во всех (95–100%) биоптатах, но их уровень наиболее значительно возрастал при выраженной эндоскопической активности ЯК (табл. 3). Цитокины ИФН- $\gamma$ , ИЛ-12 и ИЛ-17 с более высокой частотой выявлялись при выраженной по сравнению с умеренной активности воспаления — соответственно в 94,7 и 55,5% ( $p<0,01$ ), 100 и 55,5% ( $p<0,001$ ) и 100 и 61,1% ( $p<0,01$ ) биоптатов.

Профиль цитокинов с преобладанием ИЛ-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ >ИЛ-8>ИЛ-6 (ИФН- $\gamma$ )>ФНО- $\alpha$ ) наблюдался в 14 (77,7%) из 18 биоптатов с умеренным воспалением в сравнении с аналогич-

ным профилем цитокинов — ИЛ-1 $\beta$ >ИЛ-8>ИЛ-6 (ФНО- $\alpha$ )>ФНО- $\alpha$  (ИФН- $\gamma$ ) в 9 (47,3%) из 19 биоптатов с выраженной активностью воспаления ( $p=0,05$ ). Профиль цитокинов с преобладанием ИЛ-8 — (ИЛ-8>ИЛ-1 $\beta$ >ИЛ-6 (ФНО- $\alpha$ )>ФНО- $\alpha$  (ИЛ-6)) обнаруживался в 3 (16,6%) из 18 биоптатов с умеренным воспалением и в 9 (47,3%) из 19 биоптатов с выраженным воспалением ( $p<0,05$ ).

Соотношение ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$  в биоптатах с выраженной и умеренной эндоскопической активностью и биоптатах контрольной группы составляло 4,3:1, 1:1 и 0,35:1 соответственно. Таким образом, усиление активности воспалительного процесса сопровождается наряду со значительным увеличением продукции цитокинов в толстой кишке изменением их профиля с ИЛ-1 $\beta$ >ИЛ-8 на ИЛ-8>ИЛ-1 $\beta$ .

Представленные данные показывают, что ИЛ-8, а также следующие за ним по уровню продукции ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , составляяют основной профиль цитокинов оперированной толстой кишки с выраженной активностью воспаления в сочета-

Таблица 3

Концентрация цитокинов в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки больных  
язвенным колитом при различной эндоскопической активности воспаления, пг/10 мг

| Активность<br>воспаления | Цитокины ( $M\pm m$ )       |                            |                                  |                            |                             |                            |                             |
|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                          | ИЛ-1 $\beta$                | ИЛ-6                       | ИЛ-8                             | ИЛ-12                      | ИЛ-17                       | ИФН- $\gamma$              | ФНО- $\alpha$               |
| Выраженная ( $n=19$ )    | 95,1 $\pm$ 7,4<br>(0–206)   | 80,6 $\pm$ 35,5<br>(1–528) | 410,8 $\pm$ 127,8<br>(10,1–2010) | 1,8 $\pm$ 0,4<br>(0,2–5,8) | 9,5 $\pm$ 2,6<br>(0,9–46,9) | 19,1 $\pm$ 4,9<br>(0–91,6) | 35,7 $\pm$ 9,0<br>(1,9–126) |
| Умеренная ( $n=20$ )     | 24,4 $\pm$ 3,6<br>(1,1–162) | 3,1 $\pm$ 1,2<br>(0–20,1)  | 26,6 $\pm$ 13,3<br>(0,9–266)     | 0,3 $\pm$ 0,08<br>(0–1,0)  | 1,6 $\pm$ 0,36<br>(0–5,4)   | 3,1 $\pm$ 1,1<br>(0–16,2)  | 3,8 $\pm$ 1,1<br>(0–18,9)   |
| p                        | <0,001                      | <0,05                      | <0,01                            | <0,001                     | <0,01                       | <0,01                      | <0,002                      |

нии с тяжелым клиническим течением, ассоциированным с резистентностью к медикаментозной терапии. ИЛ-1 $\beta$  продуцируется главным образом клетками врожденной иммунной системы (моноциты, макрофаги и др.) и является, по результатам многих исследований, полипотентным провоспалительным цитокином [10, 16]. Он вызывает активацию и дегрануляцию гранулоцитов и макрофагов с освобождением радикалов кислорода, окиси азота, простагландинов, лейкотриенов, протеаз и других факторов воспаления и деструкции. Распространению и усилению воспаления способствуют эффекты ИЛ-1 $\beta$ , связанные с увеличением проницаемости эндотелиальных и эпителиальных клеток, активацией цитотоксических Т-клеток, а также стимуляция секреции хемотаксических цитокинов, включая ИЛ-8, который длительно персистирует в очаге воспаления, являясь основным высокоселективным хемотактантом нейтрофилов при воспалительных заболеваниях кишечника. Его уровень в ткани толстой кишки коррелирует с количеством нейтрофилов, присутствие которых в клеточном инфильтрате является признаком активного ЯК [12].

Цитокины ИЛ-6 и особенно ФНО- $\alpha$ , являющийся основной мишенью антицитокиновой терапии, также обладают высокой провоспалительной активностью. ИЛ-6 регулирует острую фазу воспаления, стимулируя продукцию белков острой фазы и рециркуляцию макрофагов, моноцитов и лимфоцитов посредством активации хемокинов и молекул адгезии [13]. ФНО- $\alpha$ , как и ИЛ-1 $\beta$ , усиливает провоспалительные функции нейтрофилов и макрофагов; среди его многочисленных эффектов выделяют также активацию Th1-клеток и стимуляцию секреции ИЛ-8 [8, 17].

Увеличение содержания ИФН- $\gamma$  в биоптатах толстой кишки связано с активацией Th1- и NK-клеток и реализуется в усилении внутриклеточного лизиса патогенов в макрофагах, дифференцировке Th1-клеток и активации В-клеток [11]. Присутствие в биоптатах ИЛ-17 отражает функцию Th17-клеток, которые участвуют в патогенезе многих воспалительных заболеваний, включая экспериментальные колиты.

По результатам большинства исследований, повышение количества Th1- и Th17-клеток и уров-

ня соответствующих им ИФН- $\gamma$  и ИЛ-17 ассоциировано с патогенезом БК [11, 18]. Поэтому увеличение концентрации данных цитокинов в толстой кишке больных ЯК говорит о наличии общих перекрестных механизмов с БК. В то же время, отсутствие в биоптатах цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-5 не подтверждает патогенной роли Th2-клеток на конечной (деструктивной) стадии неконтролируемого воспаления.

Вместе с тем, как представлено в настоящем исследовании, доминирующим профилем провоспалительных цитокинов, ассоциированных с эрозивно-язвенным поражением толстой кишки, является комплекс ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ . Усиление напряженности воспалительного процесса от его умеренной активности с преобладанием эрозивно-поверхностных изменений слизистой оболочки к выраженной активности с наличием множественных обширных язвенных дефектов сопровождается значительным увеличением продукции указанных цитокинов: ИЛ-6 — в 26 раз, ИЛ-8 — в 15,4 раза, ФНО- $\alpha$  — в 9,4 раза, ИЛ-1 $\beta$  — в 3,9 раза. В наибольшем количестве, как отмечалось ранее, в биоптатах слизистой оболочки оперированной толстой кишки содержится ИЛ-8: его концентрация при выраженной активности воспаления в 4,3, 5,0 и 11,5 раза выше уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  соответственно. Это позволяет отводить его хемотаксической функции значительную роль в патогенезе деструктивно-язвенного воспаления толстой кишки.

Антицитокиновая терапия занимает в настоящее время одно из ведущих мест в лечении воспалительных заболеваний кишечника. Ее дальнейшее развитие, включая результаты данной работы, связано с выявлением значимых на разных стадиях патогенеза провоспалительных популяций клеток, молекул и функций, которые могут явиться мишенями таргетной терапии.

### Выводы

В биоптатах толстой кишки, оперированной по поводу тяжелой резистентной формы тотального ЯК, значительно повышаются уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и ИЛ-17. Соотношение ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$ ,

преобладающих в спектре цитокинов, составляет 3:1 по сравнению с 0,35:1 в биоптатах толстой кишки контрольной группы.

Содержание цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  в левых отделах толстой кишки и в поперечной ободочной кишке увеличено по сравнению с их количеством в восходящей ободочной и слепой кишке.

Частота выявления ИФН- $\gamma$  и ИЛ-17, а также уровень всех цитокинов существенно возрастают при выраженной по сравнению с умеренной эндо-

скопической активности воспалительного процесса. Количество биоптатов с профилем ИЛ-1 $\beta$ >ИЛ-8 при выраженном воспалении по сравнению с умеренным сокращается с 77,7 до 47,3% (p=0,05). При выраженной активности воспаления количество биоптатов с профилем ИЛ-8>ИЛ-1 $\beta$  увеличивается с 16,6 до 47,3% (p<0,05).

Повышение уровней ИФН- $\gamma$  и ИЛ-17 при выраженном воспалительном процессе указывает на наличие общих перекрестных механизмов с БК.

Список литературы

- Веселов В.В.* Эндоскопическая диагностика неспецифических воспалительных заболеваний кишечника. В кн.: Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. *Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа*. М.: Миклош, 2008:190-4.
- Veselov V.V.* Endoscopic diagnosis of nonspecific inflammatory bowel diseases. In: Inflammatory bowel diseases / Eds. *G.I. Vorobyov, I.L. Khalif*. М.: Miklosh, 2008:190-4.
- Конович Е.А., Халиф И.Л., Шапина М.В.* Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(4):69-77.
- Konovich E.A., Khalif I.L., Shapina M.V.* Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases. Ros Zhurn Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2013; 23(4):69-77.
- Лазебник Л.Б., Царегородцева Т.М., Серова Т.И.* и др. Цитокины и цитокинотерапия при болезнях органов пищеварения. Тер арх 2004; 4:69-72.
- Lazebnik L.B., Tsaregorodseva T.M., Serova T.I.* et al. Cytokines and cytokine therapy in diseases of the digestive system. Ther arch 2004; 4:69-72.
- Михайлова Т.Л., Халиф И.Л.* Язвенный колит. Клиническая характеристика. В кн.: Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. *Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа*. М.: Миклош, 2008:136-47.
- Mikhailova T.L., Khalif I.L.* Ulcerative colitis. Clinical features. In: Inflammatory bowel diseases / Eds. *G.I. Vorobyov, I.L. Khalif*. М.: Miklosh, 2008:136-47.
- Фиокки Клаудио.* Этиопатогенез воспалительных заболеваний кишечника. Колопроктология 2015; 1:5-20 (пер. с англ.).
- Fiocchi Claudio.* Etiopathogenesis of Inflammatory bowel disease. Coloproctology 2015; 1:5-20.
- Халиф И.Л., Михайлова Т.Л., Белоусова Е.А.* Консервативное лечение язвенного колита и болезни Крона. В кн.: Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. *Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа*. М.: Миклош, 2008:247-87.
- Khalif I.L., Mikhaylova T.L., Belousova Ye.A.* Conservative treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. In: Inflammatory bowel diseases / Eds. *G.I. Vorobyev, I.L. Khalif*. М.: Miklosh, 2008:247-87.

- Ягода А.В., Павленко В.В.* Иммуновоспалительные аспекты язвенного колита. Иммунология 2002; 3:178-81.
- Yagoda A.V., Pavlenko V.V.* Immunological aspects of ulcerative colitis. Immunology 2002; 3:178-81.
- Begue B., Wajant H., Bambou J.C.,* et al. Implication of TNF-related apoptosis-inducing ligand in inflammatory intestinal epithelial lesions. Gastroenterology 2006; 130:1962-74.
- Biancheri P., Di Sabatino A., Ammoscato F.,* et al. Absence of a role for interleukin-13 in inflammatory bowel disease. Eur J Immunol 2014; 44:370-85.
- MacDonald T.T., Monteleone G.* Adaptive immunity: Effector and inhibitory cytokine pathways in gut inflammation. In: *Targan S.R., Shanahan F., Karp L.C.*, eds. Inflammatory bowel disease. Translating basic science into clinical practice. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010:82-91.
- Maillard M.H., Snapper S.B.* Cytokines and chemokines in mucosal homeostasis. In: *Targan S.R., Shanahan F., Karp L.C.*, eds. Inflammatory bowel disease. Translating basic science into clinical practice. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010:119-56.
- Mitsuyama K., Toyonaga A., Sasaki E.,* et al. IL-8 as an important chemoattractant for neutrophils in ulcerative colitis and Crohn's disease. Clin Exp Immunol 1994; 96:432-6.
- Mudter J., Neurath M.F.* IL-6 signaling in inflammatory bowel disease: pathophysiological role and clinical relevance. Inflamm Bowel Dis 2007; 13:1016-23.
- Múzes G., Molnar B., Tulassay Z., Sipos F.* Changes of the cytokine profile in inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol 2012; 18(41):5848-61.
- Pushparaj P., Dong Li, Komai-Koma M.,* et al. Interleukin-33 exacerbates acute colitis via interleukin-4 in mice. Immunology 2013; 140:70-7.
- Reinecker H.-C. Steffen M., Witthoeft T.,* et al. Enhanced secretion of tumour necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-1 $\beta$  by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Clin Exp Immunol 1993; 94:174-81.
- Sanchez-Munoz F., Dominguez-Lopez A., Yamamoto-Furusho J.K.* Role of cytokines in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2008; 14:4280-8.
- Strober W., Fuss I.J.* Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2011; 140(6):1756-67.

# Непосредственные результаты лапароскопической и открытой мезоколонэктомии с D3 лимфодиссекцией при раке левых отделов ободочной кишки

П.В. Царьков, И.А. Тулина, А.Ю. Кравченко, А.В. Леонтьев

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, кафедра колопроктологии и эндоскопической хирургии, Москва, Российская Федерация

## Short-term results of laparoscopic and open complete mesocolic excision with D3 lymph node dissection for left-sided colon cancer

P.V. Tsarkov, I.A. Tulina, A.Yu. Kravchenko, A.V. Leont'yev

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation. Chair of colorectal and endoscopic surgery.

**Цель исследования.** Оценить возможные преимущества и недостатки лапароскопической мезоколонэктомии с D3 лимфодиссекцией в лечении рака левой половины ободочной кишки в сравнении с открытой методикой на основе анализа непосредственных результатов оперативных вмешательств.

**Материал и методы.** Настоящая работа представляет собой ретроспективно-проспективное, сравнительное исследование по принципу *case-match* (метод сравнения аналоговых групп). Из проспективно собираемой базы данных отобраны больные раком левой половины ободочной кишки II–III стадий. Были сформированы группы сравнения по принципу случай–контроль (*case-match*): I группа — пациенты, которым выполнена открытая мезоколонэктомия с D3 лимфодиссекцией, II группа — больные, у которых тот же объем вмешательства выполнялся лапароскопически.

**Результаты.** В каждую группу вошло 54 пациента. Длительность операции и объем интраоперационной кровопотери во II группе были меньше, чем в I группе. Частота послеоперационных осложнений статистически значимой не была в обеих группах. Реабилитация в раннем послеоперационном периоде у больных II группы протекала быстрее, чем у пациентов I группы.

**Aim of investigation.** To estimate possible advantages and shortcomings of laparoscopic complete mesocolic excision with D3 lymph node dissection in the treatment of left-sided colon cancer in comparison to open approach according to analysis of short-term outcomes.

**Material and methods.** Investigation was designed as retrospective–prospective case-control study (with analog group comparison). Patients with left-sided colon cancer of stages II–III were selected from prospectively collected database. Groups have been generated according to case-control principle: the I group included patients who underwent open complete mesocolic excision with D3 lymph node dissection, the II group comprised patients who underwent laparoscopic intervention in the same volume.

**Results.** Each group included 54 patients. Duration of operation and volume of intraoperative blood loss in the II group patients was less, than in the I group. Postoperative morbidity rate had no statistically significant differences in both groups. Rehabilitation in early postoperative period was faster in the II group vs I group.

**Conclusion.** Laparoscopic complete mesocolic excision with D3 lymph node dissection is safe type of surgery, which allows to improve short-term results of

**Леонтьев Александр Владимирович** — ассистент кафедры колопроктологии и эндоскопической хирургии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: leontyev@proctosite.ru; 119991, Москва, ул. Б. Пироговская д. 2, стр. 1, кафедра колопроктологии и эндоскопической хирургии  
**Leont'yev Alexander V.** — assistant-professor, chair of coloproctology and endoscopic surgery, Institute of postgraduate education, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: leontyev@proctosite.ru; 119991, Moscow, B. Pirogovskaya str., 2, bld. 1, chair of coloproctology and endoscopic surgery

**Заключение.** Лапароскопическая мезоколонэктомия с D3 лимфодиссекцией является безопасной операцией, которая позволяет улучшить непосредственные результаты хирургического лечения больных раком левой половины ободочной кишки II–III стадий. Морфологические показатели указывают на идентичность хирургической радикальности лапароскопической и открытой технологий с точки зрения современных принципов онкологии. Однако для корректной оценки отдаленных онкологических результатов необходимо их дальнейшее изучение.

**Ключевые слова:** мезоколонэктомия, D3 лимфодиссекция, лапароскопическая мезоколонэктомия.

Прошло чуть менее четверти века с тех пор как в мире и в нашей стране были выполнены первые лапароскопические операции на ободочной кишке по поводу злокачественного поражения [1, 8, 10]. Однако вопрос о целесообразности выполнения операций при раке ободочной кишки и, в частности, ее левых отделов с использованием лапароскопических технологий остается дискуссионным. До настоящего времени нет единых представлений о хирургическом лечении рака ободочной кишки с использованием лапароскопических технологий [2, 5, 7, 8]. Известно, что эндохирurgical операции на толстой кишке требуют более длительного времени для обучения (кривая обучения) и нового анатомического подхода для выполнения данных вмешательств по сравнению с открытыми операциями [16, 20, 28, 29, 31].

По открытой хирургии рака ободочной кишки опубликовано немало зарубежных и российских работ, направленных на стандартизацию хирургической техники с использованием высокой перевязки питающих сосудов и полной мезоколонэктомии, которая подразумевает выделение удаляемой части кишки с брыжейкой в межфасциальном эмбриональном слое с сохранением целостности фасции, покрывающей клетчатку брыжейки с лимфатическими узлами [3, 4, 9, 11, 13, 22]. На основании анализа большого числа исследований была принята концепция о необходимости выполнения мезоколонэктомии с расширенной лимфодиссекцией всем пациентам при раке ободочной кишки II–III стадий с целью улучшения отдаленных онкологических результатов [13, 28, 32].

В зарубежной литературе есть работы, доказывающие преимущества лапароскопической мезоколонэктомии с D3 лимфодиссекцией в лечении рака правой половины ободочной кишки [15–17, 20, 22, 25, 26, 28, 29]. Вместе с тем сведений о преимуществах и недостатках данного вида хирургического лечения при раке левых отделов ободочной кишки в отечественных источниках не

surgical treatment of patients with stage II–III left-sided colon cancer. Morphological scores indicate identical efficacy in achievement of radical treatment for laparoscopic and open techniques from the standpoint of modern oncology principles. However, correct estimation of long-term outcomes require further studies.

**Key words:** complete mesocolic excision, D3 lymph node dissection, laparoscopic mesolectomy.

встречается. Из немногочисленных материалов, опубликованных в зарубежной печати, можно сделать вывод, что применение лапароскопических технологий в лечении рака ободочной кишки направлено на уменьшение послеоперационных осложнений, снижение сроков реабилитации пациентов с сохранением онкологического радикализма [16, 20, 22, 25, 26, 28, 29, 32]. Однако эти данные также нуждаются в подтверждении с точки зрения доказательной медицины.

**Цель** исследования состояла в оценке возможных преимуществ и недостатков лапароскопической мезоколонэктомии с D3 лимфодиссекцией при лечении рака левой половины ободочной кишки в сравнении с открытой методикой на основе анализа непосредственных результатов хирургических вмешательств.

### Материал и методы исследования

Настоящая работа представляет собой ретроспективно-проспективное сравнительное исследование по принципу *case-match* (метод сравнения аналоговых групп). Анализ результатов проводился по материалам проспективно собираемой базы данных и архивным данным историй болезни.

Из проспективно собираемой базы данных пациентов, оперированных по поводу колоректального рака в отделении колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского и Клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии ПМГМУ им. И.М. Сеченова, отобраны больные, соответствующие следующим критериям включения: локализация опухоли в левой половине ободочной кишки (левая половина поперечной ободочной кишки, селезеночный изгиб ободочной кишки, нисходящая ободочная и сигмовидная ободочная кишка, ректосигмоидный переход), стадия опухолевого процесса II–III (по TNM 7-го издания), выполнение хирургического вмешательства с радикальными намерениями в объеме полной мезоколонэктомии с D3 лимфодиссекцией, коли-

чество баллов по шкале операционно-анестезиологического риска ASA меньше или равно 3.

Пациенты были разделены на две группы. В I группу включены больные, которым выполнены открытые хирургические вмешательства, во II группу — оперированные в том же объеме, но с применением лапароскопической техники.

Из каждой группы отобраны попарно пациенты, идентичные по полу, возрасту, индексу массы тела, указаниям в анамнезе на перенесенные ранее операции на органах брюшной полости, а также по стадии и локализации опухолевого процесса. Таким образом, были сформированы группы сравнения по принципу случай–контроль (*case-match*): I группа — больные, которым выполнена открытая полная мезоколонэктомия с D3 лимфодиссекцией, II группа — больные, у которых тот же объем вмешательства выполнялся лапароскопически.

### Оценка непосредственных результатов

В обеих группах проведен сравнительный анализ следующих параметров интраоперационного периода: длительность операции и объем кровопотери. Во II группе дополнительно оценивалась частота интраоперационных осложнений, приведших к конверсии.

Среди параметров раннего послеоперационного периода (первые 30 суток после операции) оценивались: длительность послеоперационного пареза кишечника, продолжительность болевого синдрома, частота послеоперационных осложнений, сроки послеоперационного стационарного лечения. Длительность пареза кишечника определяли по количеству дней, в течение которых у пациентов не было стула после операции. О сохранении болевого синдрома судили по продолжительности (в днях после операции) обезболивания через эпидуральный катетер.

Послеоперационный период характеризовался продолжительностью пребывания пациентов в клинике после операции. Кроме того оценивалась частота ранних послеоперационных осложнений — кровотечений из зоны анастомоза, несостоятельности анастомоза, внутрибрюшных кровотечений, раневых инфекционных осложнений, а также летальность. Удовлетворенность больных образом своего тела после операции оценивали по шкале Body Image Questionnaire.

### Особенности хирургической техники

Оперативные вмешательства в обеих группах выполнялись под комбинированной анестезией — эндотрахеальным наркозом с эпидуральным блоком. У всех пациентов проводилось удаление пораженного сегмента левой половины ободочной кишки в эмбриональном слое с прецизионным сохранением мезоколической фасции.

Лимфодиссекция осуществлялась в объеме D3, т. е. проводилось удаление апикальных лимфатических узлов в области основания нижней брыжечной артерии.

В I группе хирургические вмешательства выполнялись открытым методом в такой последовательности оперативных этапов: 1) мобилизация кишки и брыжейки с опухолью в латерально-медиальном направлении с сохранением целостности мезоколической фасции — мезоколонэктомия; 2) скелетизация и пересечение нижней брыжечной артерии и вены с удалением клетчатки у основания нижней брыжечной артерии — D3 лимфодиссекция; 3) пересечение кишки проксимальнее и дистальнее опухоли на расстоянии не менее 10 см от проксимального и дистального краев опухоли соответственно; 4) удаление препарата; 5) формирование анастомоза. Более подробное описание данной техники было опубликовано ранее [4, 11, 12].

При использовании лапароскопического доступа у больных II группы последовательность этапов операции была несколько иной: 1) скелетизация и пересечение нижних брыжечных артерий и вены с удалением клетчатки у основания ствола нижней брыжечной артерии — D3 лимфодиссекция; 2) мобилизация брыжейки кишки в медиально-латеральном направлении с сохранением целостности мезоколической фасции — мезоколонэктомия; 3) пересечение кишки проксимальнее и дистальнее опухоли на расстоянии не менее 10 см от проксимального и дистального краев опухоли соответственно; 4) удаление препарата; 5) формирование анастомоза.

Выбор объема хирургического вмешательства определялся локализацией опухоли, а также уровнем пересечения нижней брыжечной артерии. При расположении новообразования в селезеночном изгибе и нисходящей ободочной кишке выполнялась либо левосторонняя гемиколэктомия с пересечением нижней брыжечной артерии у места отхождения ее от аорты, либо резекция левых отделов при изолированном пересечении левой ободочной и сохранением сигмовидных, верхнепрямкишечных артерий. При локализации опухоли в сигмовидной ободочной кишке осуществлялась резекция последней с пересечением сигмовидных артерий у места их отхождения от нижней брыжечной артерии и сохранением левой ободочной и верхней прямокишечной артерий. При расположении опухоли в ректосигмоидном переходе выполнялась передняя резекция прямой кишки с сохранением левой ободочной артерии, пересечением сигмовидных и верхнепрямкишечных артерий.

Несмотря на различия в уровне пересечения артерий объем лимфодиссекции у всех пациентов как I, так и II группы был идентичным. Обусловлено это тем, что предварительно

перед пересечением сосудов проводилась их скелетизация, и вся клетчатка с лимфатическими узлами у основания нижней брыжеечной артерии удалялась единым блоком с препаратом. Это позволяет стандартизировать объем лимфодиссекции и выполнять селективное пересечение сосудов, в результате чего нет необходимости удалять большой сегмент кишки.

Все оперативные вмешательства выполнялись с применением высокоэнергетических хирургических инструментов: энергетического блока ForceTriad (Valleylab, США) — монополярная коагуляция, биполярного электрохирургического инструмента LigaSure (Valleylab, США) или Enseal (Ethicon Endosurgery, США), ультразвукового инструмента Harmonic (Ethicon Endosurgery, США) или Sonicision (Valleylab, США). При открытом хирургическом вмешательстве этап мобилизации брыжейки ободочной кишки выполнялся в основном монополярной коагуляцией, скелетизация нижней брыжеечной артерии и лимфодиссекция в этой зоне — преимущественно ультразвуковым инструментом. Пересечение нижней брыжеечной артерии и вены проводилось биполярным электрохирургическим инструментом или ультразвуковыми ножницами. В редких случаях выполнялось шовное легирование или клипирование данных сосудов. Брыжейку кишки пересекали биполярным или ультразвуковым инструментами.

Во время лапароскопических вмешательств на всех этапах операции для диссекции и коагуляции тканей использовался либо только ультразвуковой инструмент, либо ультразвуковой в сочетании с биполярным электрохирургическим инструментом. В некоторых случаях нижние брыжеечные артерию и вену клипировали.

Стенку кишки пересекали главным образом с использованием линейных сшивающих аппаратов. Анастомоз формировали либо вручную двурядным швом (при лапароскопической операции — экстракорпорально), либо с помощью циркулярного сшивающего аппарата (при лапароскопической операции — интракорпорально).

### Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета прикладного программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США) и онлайн калькулятора для расчета статистических критериев medstatistic.ru. Для статистической обработки количественных параметров использовался *t*-критерий Стьюдента, при сравнении категориальных значений — точный тест Фишера. Статистически значимыми считались результаты при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Из проспективно собираемой базы данных за период с 2008 по 2014 г. в соответствии с критериями включения были выбраны 217 пациентов: у 144 выполнены открытые хирургические вмешательства, у 73 — лапароскопические. Из них попарно отобраны пациенты согласно описанным критериям *case-match*. В результате были сформированы группы сравнения, в каждую из которых вошло по 54 пациента. В каждой группе было по 30 женщин. Средний возраст пациентов в I и II группах составил  $64,7 \pm 9,5$  и  $64,7 \pm 4,3$  года соответственно. Индекс массы тела равнялся  $25,4 \pm 1,0$  и  $25,5 \pm 1,1$  кг/м<sup>2</sup>. По 4 пациента в каждой группе ранее перенесли аппендэктомию.

Следует отметить, что на протяжении периода исследования частота открытых вмешательств прогрессивно уменьшалась в пользу лапароскопических операций (рис. 1а). Длительность операции в I группе составляла в среднем  $218,3 \pm 74,0$  минут. Во II группе время оперативного вмешательства прогрессивно уменьшалось по мере освоения методики: если в 2008 г. оно было значительно больше по сравнению с открытой операцией —  $316,0 \pm 80,2$  и  $145,5 \pm 22,05$  минут соответственно ( $p = 0,043$ ), то в 2014 г. эти показатели достоверно не отличались —  $218,3 \pm 74,0$  минут в I группе и  $300,0 \pm 120,0$  минут во II группе ( $p = 0,563$ ) — рис. 1б.

Средний объем интраоперационной кровопотери во II группе был достоверно меньше, чем в I группе ( $184,3 \pm 27,2$  и  $276,3 \pm 27,8$  мл соответственно,  $p = 0,001$ ). Интраоперационных осложнений, потребовавших конверсий, во II группе не

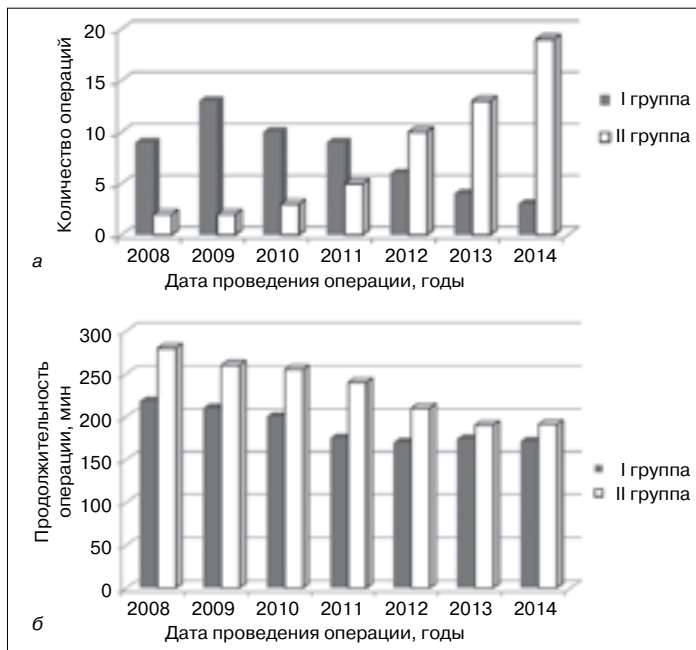


Рис. 1. Количество (а) и длительность (б) хирургических вмешательств в обеих группах

## Характеристика ранних послеоперационных осложнений

| Критерий                        | Группа I (n=54) |    | Группа II (n=54) |   | p     |
|---------------------------------|-----------------|----|------------------|---|-------|
|                                 | Абс. число      | %  | Абс. число       | % |       |
| Кровотечение из зоны анастомоза | 2               | 4  | 3                | 6 | 0,627 |
| Несостоятельность анастомоза    | 1               | 2  | 0                | — | 0,322 |
| Раневые инфекционные осложнения | 5               | 9  | 1                | 2 | 0,091 |
| Внутрибрюшное кровотечение      | 1               | 2  | 0                | — | 0,322 |
| Всего                           | 9               | 17 | 4                | 8 | 0,141 |

отмечено. Длительность пареза кишечника у больных II группы была значимо меньше —  $1,9 \pm 0,2$  суток, чем у пациентов I группы —  $3,4 \pm 0,6$  суток ( $p = 0,026$ ). Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде в обеих группах не зарегистрировано.

Послеоперационный период во II группе характеризовался менее продолжительным болевым синдромом: эпидуральное обезболивание пациентам I группы проводилось в среднем в течение  $3,9 \pm 0,8$  суток, во II группе — в течение  $1,9 \pm 0,1$  суток ( $p = 0,017$ ). По частоте ранних послеоперационных осложнений группы достоверно не отличались (см. таблицу). Раневые инфекционные осложнения наблюдались чаще в I группе (9%), чем во II группе (2%), хотя данные различия не являются статистически значимыми ( $p = 0,091$ ).

Среди 9 пациентов I группы, у которых были отмечены ранние послеоперационные осложнения, повторное оперативное вмешательство потребовалось у 4 (44%). Из них 2 больных оперированы повторно вследствие кровотечения из зоны анастомоза на 2-е сутки послеоперационного периода. У одного пациента на 4-е сутки после операции диагностирована клиническая картина перитонита на фоне несостоятельности анастомоза, по поводу чего в экстренном порядке были выполнены релапаротомия, разобщение анастомоза с формированием одностольной колостомы. Еще у одного больного на 1-е сутки после операции диагностировано внутрибрюшное кровотечение с развитием постгеморрагической анемии легкой степени. При экстренной повторной лапаротомии установлено, что источником внутрибрюшного кровотечения явилась тромбированная культя нижней брыжеечной артерии. Пациенту были выполнены шовное легирование культи, санация и дренирование брюшной полости.

Во II группе из 4 больных, имевших осложнения в раннем послеоперационном периоде, только у одного (25%) потребовалась повторная операция в связи с внутрибрюшным диффузным кровотечением из зоны лимфодиссекции без нарушения гемодинамики. Пациенту была выполнена лапаротомия с остановкой кровотечения при помощи монополярной коагуляции.

Все пациенты II группы и только 30% больных I группы в раннем послеоперационном периоде были удовлетворены косметическим эффектом и образом собственного тела после операции (рис. 2). Срок послеоперационного стационарного лечения в I группе составил  $10,4 \pm 2,2$  суток, что значительно превышает длительность пребывания в стационаре пациентов II группы —  $5,8 \pm 0,2$  суток ( $p = 0,035$ ).

Среднее число найденных в препарате лимфатических узлов достоверно не различалось (I группа  $26,4 \pm 18,2$ , II группа  $26,9 \pm 17,5$ ;  $p = 0,984$ ). Во всех препаратах отмечено сохранение целостности

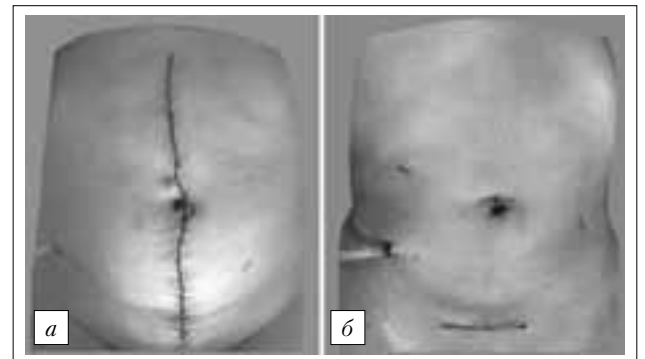


Рис. 2. Вид передней брюшной стенки после операции:

а — послеоперационная рана после открытой мезоколонэктомии с D3 лимфодиссекцией при раке левой половины ободочной кишки; б — послеоперационные раны после лапароскопической мезоколонэктомии с D3 лимфодиссекцией при раке левой половины ободочной кишки

мезоколической фасции и отсутствие опухолевого роста в циркулярной, дистальной и проксимальной линиях резекции.

## Обсуждение результатов исследования

Мезоколонэктомия с D3 лимфодиссекцией — относительно новая хирургическая операция в лечении рака левой половины ободочной кишки, направленная на улучшение отдаленных онкологических результатов. Ее безопасности, наряду с повышением онкологической эффективности,

посвящен ряд исследований [4, 11, 12, 14, 21, 30, 31]. В Японии, Китае, Корее и Тайване D3 лимфодиссекция в качестве компонента оперативного вмешательства при раке ободочной кишки входит в «национальные стандарты» оказания медицинской помощи [18, 23, 28].

Провести рандомизированное исследование для сравнения лапароскопической мезоколонэктомии с D2 и D3 лимфодиссекцией не представляется возможным, так как хирург, овладевший техникой расширенной лимфаденэктомии при раке ободочной кишки, не сможет пренебрегать онкологическим радикализмом. Есть немногочисленные исследования в зарубежной литературе, отражающие преимущества лапароскопической хирургии при раке ободочной кишки [19, 25, 27]. Использование данного подхода при лечении рака левой половины ободочной кишки с применением лапароскопической мезоколонэктомии с D3 лимфодиссекцией требует на сегодняшний день подтверждения с помощью методов доказательной медицины.

Многие хирурги считают, что применение лапароскопических технологий в лечении рака левой половины ободочной кишки усложняет оперативное вмешательство, увеличивает длительность операции и кажущиеся риски несоблюдения онкологического радикализма [2, 6, 8, 10, 20, 26]. С одной стороны, это связано с более длинной кривой обучения хирургов выполнению лапароскопической мезоколонэктомии с D3 лимфодиссекцией при раке левой половины ободочной кишки, а с другой стороны — новым хирургическим подходом с точки зрения анатомии.

Тем не менее, в настоящее время практически доказано, что мезоколонэктомию с D3 лимфодиссекцией можно выполнять безопасно, в том числе при помощи лапароскопической техники [15]. В ряде исследований отмечается необходимость для хирурга проведения как минимум 20 лапароскопических операций по поводу рака толстой кишки, после чего результаты его работы можно считать удовлетворительными. В то же время конкретные исследования, посвященные анализу степени обучаемости хирургов лапароскопической хирургии рака ободочной кишки, свидетельствуют о необходимости как минимум 50 операций для достижения достаточного профессионального уровня. Специальные тренировки, обучение на виртуальных симуляторах способны сократить время достижения указанных результатов. Работа с опытным ассистентом также высоко эффективна в плане становления мастерства лапароскопического хирурга-онколога [17, 23].

Проведенное нами исследование подтверждает, что продолжительность операции, частота послеоперационных осложнений статистически не различимы между лапароскопической и открытой

мезоколонэктомией с D3 лимфодиссекцией при раке левой половины ободочной кишки. Средний возраст больных с указанной патологией в нашем исследовании составил 64 года, что согласуется с общемировой статистикой [21]. Пациенты наблюдавшейся группы имеют ряд возрастных сопутствующих заболеваний. Поэтому многие хирурги, отстаивая принцип открытого хирургического лечения рассматриваемой категории больных, аргументируют, что лапароскопическая хирургия должна применяться только у лиц с низким анестезиологическим риском.

По общемировой информации, разница в объеме кровопотери между лапароскопическими и открытыми операциями в среднем составляет около ½ [17, 28, 29, 32]. Однако зарубежные коллеги не обнаружили существенной разницы в объеме кровопотери при выполнении этих видов хирургических вмешательств при раке ободочной кишки, что не противоречит нашим наблюдениям.

По данным немногочисленных исследований, продолжительность операции в лапароскопической группе в среднем на 20–98 минут больше, чем в открытой. Во многом длительность лапароскопического вмешательства зависит от кривой обучения хирурга [13, 29]. Нам удалось продемонстрировать уменьшение времени операции при увеличении кривой обучения всей операционной бригады. В известных масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях COLOR, COST и CLASICC, посвященных лапароскопической хирургии колоректального рака, разница в продолжительности операций составила 30, 55 и 45 мин соответственно. Тем не менее, ее длительность более 1 часа может привести к трудностям анестезиологического пособия [18]. Однако данные проведенных мета-анализов показывают, что лапароскопическая хирургия при раке ободочной кишки снижает риск развития гиповентиляционной пневмонии и сердечно-сосудистых осложнений в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, нельзя не заметить, что увеличение времени операции и пневмоперитонеума приблизительно на 30 минут отрицательно не сказывается на состоянии пациента [15, 20].

Более ранняя реабилитация, меньшая длительность пребывания больных в стационаре после лапароскопической мезоколонэктомии с D3 лимфодиссекцией подтверждаются данными мировой статистики.

## Заключение

В ходе проведенного нами исследования установлено, что лапароскопическая мезоколонэктомия с D3 лимфодиссекцией является безопасной и онкологически эффективной операцией. Об этом свидетельствуют сравнимые с открытыми опера-

циями показатели интраоперационного и послеоперационного периодов (объем и радикальность вмешательства, количество послеоперационных осложнений и др.). Морфологические данные указывают на идентичность объема лимфодиссекции и сохранения мезоколической фасции при лапа-

## Список литературы

1. *Апрощенко А.О.* Основные этапы развития лапароскопической хирургии в онкологической колопроктологии. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2012; 23(1):3-8.
1. *Aproshchenko A.O.* Main stages of development of laparoscopic surgery in oncologic coloproctology. Bulletin of Blokhin Russian oncological scientific center, Russian Academy of Medical Science 2012; 23(1):3-8.
2. *Борога А.В., Совпель О.В., Мирошниченко Е.Ю.* Начальный опыт лапароскопических вмешательств при раке толстой кишки: уроки, извлеченные в период освоения. Вестник неотложной и восстановительной медицины 2014; 15(2):180-4.
2. *Borota A.V., Sozpel O.V., Miroshnichenko Ye.Yu.* Laparoscopic surgery at colorectal cancer: the lessons in development period (the pilot study). The bulletin of urgent and regenerative medicine 2014; 15(2):180-4.
3. *Ефетов С.К.* Мезоколонэктомия и D3 лимфодиссекция в лечении рака правой половины ободочной кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 27 с.
3. *Efetov S.K.* Mesocolectomy and D3 lymph node dissection in treatment of right-sided colon cancer: Author's abstract, MD degree thesis. М., 2014. 27 p.
4. *Йулдашев А.Г.* Расширенная лимфаденэктомия в лечении рака левых отделов ободочной кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 26 с.
4. *Juldashev A.G.* Expanded lymphadenectomy in treatment of the left-sided colon cancer: Author's abstract, MD degree thesis. М., 2012. 26 p.
5. *Карачун А.М.,* и др. Место лапароскопических операций при раке ободочной и прямой кишок. Практическая онкология 2012; 13(4):261-8.
5. *Karachun A.M.,* et al. The role of laparoscopic surgery at colorectal cancer. Prakticheskaya onkologiya 2012; 13 (4): 261-8.
6. *Карсанов А.М., Маскин С.С., Лонастейский Д.С.* Возможности оптимизации хирургического лечения рака ободочной кишки. Кубанский науч мед вестник 2013; 7:92-6.
6. *Karsanov A.M., Maskin S.S., Lopasteysky D.S.* Option of improvement of colon cancer surgery. Kubansky nauch med vestnik 2013; 7: 92-6.
7. *Кум О.И.,* и др. Современный подход к оперативному лечению рака ободочной и прямой кишки. Новочеркасск, 2014. 142 с.
7. *Kit O.I.,* et al. Modern approach to colorectal cancer surgery. Novocherkassk, 2014.142 p.
8. *Пучков К.В., Хубезов Д.А.* Малоинвазивная хирургия толстой кишки: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. 280 с.
8. *Puchkov K.V., Khubezov D.A.* Noninvasive surgery of the colon: manual for physicians. М.: Medicine, 2005. 280 p.
9. *Симонов Н.Н.,* и др. Современные принципы хирургического лечения рака ободочной кишки. Практическая онкология 2000; 1:14-8.
9. *Simonov N.N.,* et al. Modern principles of surgical treatment of colon cancer. Prakticheskaya onkologiya 2000; 1:14-8.
10. *Хатъков И.Е.,* и др. История развития лапароскопической хирургии. Онкол колопроктол 2012; 2:35-9.
10. *Khat'kov I.Ye.,* et al. History of laparoscopic surgery development. Onkol koloproktol 2012; 2:35-9.

роскопической и открытой технике операции, что соответствует современным принципам онкологии. Однако требуются дальнейшие сравнительные исследования отдаленных результатов для оценки онкологической эффективности изучаемых вмешательств.

11. *Царьков П.В.,* и др. Скелетизация нижней брыжеечной артерии с парааортальной лимфаденэктомией в лечении рака левой половины ободочной кишки. Новости колопроктол 2012; 2:60-70.
11. *Tsarkov P.V.,* et al. Clearance of the lower mesenteric artery with para-aortic lymphadenectomy in treatment of left-sided colon cancer. Novosti koloproktol 2012; 2:60-70.
12. *Царьков П.В.,* и др. Парааортальная лимфаденэктомия со скелетизацией нижней брыжеечной артерии в лечении рака сигмовидной кишки. Хирургия 2012; 7:41-8.
12. *Tsarkov P.V.,* et al. Para-aortic lymphadenectomy with clearance of the lower mesenteric artery in sigmoid colon cancer treatment. Khirurgiya 2012; 7:41-8.
13. *Baek J.H., Lee G.J., Lee W.S.* Comparison of long-term oncologic outcomes of stage III colorectal cancer following laparoscopic versus open surgery. Ann Surg Treat Res 2015; 88(1):8-14.
14. *Bertelsen C.A.,* et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. Lancet Oncol 2014; 12.
15. *Chow C.F., Kim S.H.* Laparoscopic complete mesocolic excision: West meets East. World J Gastroenterol 2014; 21(20):14301-7.
16. *Chun K.H.,* et al. Comparison of compliance of adjuvant chemotherapy between laparoscopic and open surgery in patients with colon cancer. Ann Coloproctol 2014; 30(6):274-9.
17. *Desiderio J., Trastulli S., Ricci F., Penzo J., Cirocchi R.* Laparoscopic versus open left colectomy in patients with sigmoid colon cancer: prospective cohort study with long-term follow-up. Int J Surg 2014; 12(8):745-50.
18. *Fujii S.,* et al. Short-term results of a randomized study between laparoscopic and open surgery in elderly colorectal cancer patients. Surg Endosc 2014; 28:466-76.
19. *Gouvas N.,* et al. Complete mesocolic excision in colon cancer surgery: a comparison between open and laparoscopic approach. The Association Coloproctol Great Britain Ireland 2012; 14:1357-64.
20. *Hasegawa H.,* et al. What is the effect of laparoscopic colectomy on pattern of colon cancer recurrence? A propensity score and competing risk analysis compared with open colectomy. Ann Surg Oncol 2014; 21(8):2627-35.
21. *Hohenberger W., Weber K., Matzel K., Papadopoulos T., Merkel S.* Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation-technical notes and outcome. Colorectal Dis 2009; 4(11):354-64.
22. *Hu J., Li Y., Xiang M., Zhao R.* Clinical study of reduced-port laparoscopy-assisted resection for cancer at the sigmoid colon and upper rectum. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 2014; 17(12):1212-5.
23. *Kil-Su Han, Gyu-Seog Choi, Jun-Seok Park.* Short-term outcomes of a laparoscopic left hemicolectomy for descending colon cancer: Retrospective comparison with an open left hemicolectomy. J Korean Soc Coloproctol 2010; 26(5):347-53.
24. *Liang J.* Primacy of surgery for colorectal cancer outcomes. BJS 2015; 1:45-8.
25. *Liang J.T., Lai H.S., Huang J.* Long-term oncologic results of laparoscopic D3 lymphadenectomy with complete mesocolic excision for right-sided colon cancer with clinically positive lymph nodes. Surg Endosc 2015; 29(8):2394-401.

26. *Musselman R.P.*, et al. Laparoscopic colorectal surgery in the emergency setting: Trends in the province of Ontario. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2015; 19:45-9.

27. *Nakajima K.*, et al. Quality control by photo documentation for evaluation of laparoscopic and open colectomy with D3 resection for stage II/III colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. Jpn J Clin Oncol 2014; 44(9):799-806.

28. *Shin J.W., Amar A.H., Kim S.H., Kwak J.M., Baek S.J.* Complete mesocolic excision with D3 lymph node dissection in laparoscopic colectomy for stages II and III colon cancer: long-term oncologic outcomes in 168 patients. Tech Coloproctol 2014; 18(9):795-803.

29. *Veldkamp R., Kuhry E., Hop W.C., Jeekel J., Kazemier G., Bonjer H.J., Haglind E., Pahlman L., Cuesta M.A., Msika S., Morino M., Lacy A.M.* Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of arandomised trial. Lancet Oncol 2005; 6(7):477-84.

30. *West N.P., Hohenberger W., Weber K., Perrakis A., Finan P.J., Quirke P.* Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologicallysuperior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. J Clin Oncol 2010; 28(2):272-8.

31. *West N.P., Morris E.J., Rotimi O., Cairns A., Finan P.J., Quirke P.* Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. Lancet Oncol 2008; 9(9):857-65.

32. *Zheng Z.*, et al. Comparative effectiveness of laparoscopy vs open colectomy among nonmetastatic colon cancer patients: an analysis using the National Cancer Data Base. J Natl Cancer Inst 2015; 6(107):3-5.

# Морфологические и эндоскопические критерии диагностики зубчатых аденом толстой кишки

А.М. Нечипай, М.В. Зобнина, Л.М. Черкасова, И.Б. Перфильев, В.А. Кривопусков

ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация  
ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация  
ГБУЗ «Городская клиническая больница № 57», Москва, Российская Федерация

## Morphological and endoscopic diagnostic criteria of serrated adenomas of the colon

A.M. Nechipay, M.V. Zobnina, L.M. Cherkasova, I.B. Perfilyev, V.A. Krivopuskov

Federal government-financed institution «Polyclinic # 1», General affairs departments of the President of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation  
State educational state-funded institution «Russian medical academy of postgraduate education», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation  
Federal government-financed healthcare institution «City clinical hospital #57», Moscow, the Russian Federation  
Municipal Hospital № 57

**Цель обзора.** Обобщить данные литературы об эндоскопической и морфологической диагностике зубчатых аденом толстой кишки.

**Основные положения.** В 2010 г. ВОЗ был принят новый вариант гистологической классификации опухолей толстой кишки, согласно которому зубчатые новообразования выделены в отдельную группу предопухолевых изменений, наряду с аденомой толстой кишки. На сегодняшний день установлено, что гиперпластические полипы и другие представители из этой группы в 15–20% случаев являются предшественниками спорадического или бессимптомного колоректального рака, локализующегося преимущественно в проксимальных отделах толстой кишки и развивающегося по иному, зубчатому, пути. Диагностика таких образований как на микроскопическом, так и на макроскопическом уровнях до сих

**The aim of review.** To generalize literature data on endoscopic and morphological diagnostics of serrated adenomas of the colon.

**Key points.** In 2010 a new variant of histological classification of colonic tumors have been accepted by WHO, according to which serrated neoplasms were defined as separate group of preneoplastic changes, along with colonic adenomas. At the present time hyperplastic polyps and other serrated neoplasms are considered to be precursor lesions for 15 to 20% of sporadic or asymptomatic colorectal cancers located mainly in proximal colon, that progress by specific serrated adenoma-related pathway. Diagnostics of such lesions both on microscopic and macroscopical levels is associated with significant difficulties due to absence of the uniform nomenclature, definite morphological features and endoscopic semiotics.

**Нечипай Андрей Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндоскопии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России  
**Зобнина Мария Владимировна** — врач-эндоскопист ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ. Контактная информация: dudka-m@mail.ru; 119002, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28  
**Zobnina Maria V.** — endoscopist doctor, Federal government-financed institution «The polyclinic #1» General affairs departments of the President of the Russian Federation. Contact information: dudka-m@mail.ru; 119002, Moscow, Sivtsev Vrazhek sidestreet, 26/28.  
**Черкасова Лилия Михайловна** — заведующая отделением эндоскопических методов диагностики и лечения ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ  
**Перфильев Илья Борисович** — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ  
**Кривопусков Василий Александрович** — врач-патоморфолог ГБУЗ «ГКБ № 57»

пор представляет значительные трудности в связи с отсутствием единой общепринятой номенклатуры, четких морфологических характеристик и эндоскопической семиотики.

**Заключение.** Определение основных морфологических и эндоскопических критериев диагностики всех представителей группы зубчатых аденом позволит не только успешно их выявлять, но и дифференцировать с другими эпителиальными образованиями толстой кишки, что необходимо для выбора правильной тактики ведения пациентов.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, зубчатые аденомы, эндоскопическая диагностика.

Диагностика ранних форм **колоректального рака** (КРР) и предопухолевой патологии **слизистой оболочки толстой кишки** (СОТК) является одной из наиболее актуальных проблем практической медицины. В структуре онкологической заболеваемости и смертности в США, по данным SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) за 2013 год, КРР занимает 3-е место, одинаково часто встречаясь среди женщин и мужчин [1, 6], в странах центральной и восточной Европы находится на 2-м месте после рака легкого у мужчин и рака молочной железы у женщин [2, 7]. В России за последние 20 лет рак толстой кишки по этим показателям переместился с 6-го на 4-е место у женщин и на 3-е место у мужчин, уступая лишь раку легкого, раку желудка и раку молочной железы [3].

Благодаря широкому применению скрининговых программ, направленных на выявление и своевременное лечение ранних форм КРР и его предшественников, в США, Японии, а также в отдельных странах Западной Европы отмечается статистически достоверное снижение уровня заболеваемости КРР [1, 4]. В России из-за очевидных причин подобной тенденции пока не наблюдается.

К основным предраковым изменениям СОТК до недавнего времени относились лишь различный вида аденомы (тубулярная, villous, тубуловиллезная) [8]. Отличительной особенностью таких образований является наличие дисплазии **слизистой оболочки** (СО) различной степени выраженности, что на микроскопическом уровне проявляется нарушением архитектоники крипт и цитоморфологическими изменениями [9]. В 1975 г. Т. Muto описал механизм развития КРР путем стадийного «перехода» аденомы в карциному [9]. В 1988 г. Е. Fearon и В. Vogelstein была предложена генетическая модель развития КРР [5, 12]. Эта теория долгое время являлась единственным общепринятым объяснением механизма возникновения рака толстой кишки (рис. 1).

Согласно названной теории начальным этапом развития КРР является мутация супрессорно-

**Conclusion.** Definition of main morphological and endoscopic diagnostic criteria of all types of serrated adenomas will provide successful diagnostics along with differentiation with other epithelial colonic lesions that is required for proper choice of management approach.

**Key words:** colorectal cancer, serrated adenomas, endoscopic diagnostics.

го гена APC, в результате которой происходит транскрипция и активация генов Kras, DCC, являющихся промоторами клеточного деления. Указанные изменения ведут к повышенной пролиферации нормального эпителия и образованию фокусов диспластических аберрантных крипт, а в последующем и аденом с различным уровнем дисплазии.

В процессе перехода от поздних аденом к раку важная роль принадлежит мутации супрессорного гена P53. Этот ген является почителем клеточного геноза, в норме главная его функция — распознавание повреждений ДНК, остановка клеточного цикла, «ремонт» дефектов ДНК или отправление поврежденной клетки в апоптоз. В результате мутации данного гена происходит ингибирование апоптоза и развитие злокачественной опухоли.

Роль **гиперпластических полипов** (НР) в колоректальном канцерогенезе расценивалась неоднозначно. Представления о неопластическом потенциале НР были весьма противоречивыми, а в литературе имелись лишь единичные сообщения об отдельных случаях развития КРР на фоне гиперпластического полипоза СОТК [13].

В 1983 г. J.R. Jass одним из первых предложил революционную теорию о взаимосвязи НР и КРР [10] и обосновал еще одну модель канцерогенеза «гиперплазия—карцинома» [11], которая отличалась от существовавшей на протяжении многих лет концепции «аденома—карцинома». В начале 90-х годов было отмечено, что НР представляют собой гетерогенную группу неоплазий с особой морфологией, отдельными молекулярными основами, клинико-патологическими характеристиками. Некоторые представители из этой группы имеют значительный риск в отношении злокачественного перерождения. Из-за своеобразной зубчатости эпителиальной выстилки крипт СОТК, а также наличия диспластических изменений указанные образования получили название «зубчатые аденомы» [15].

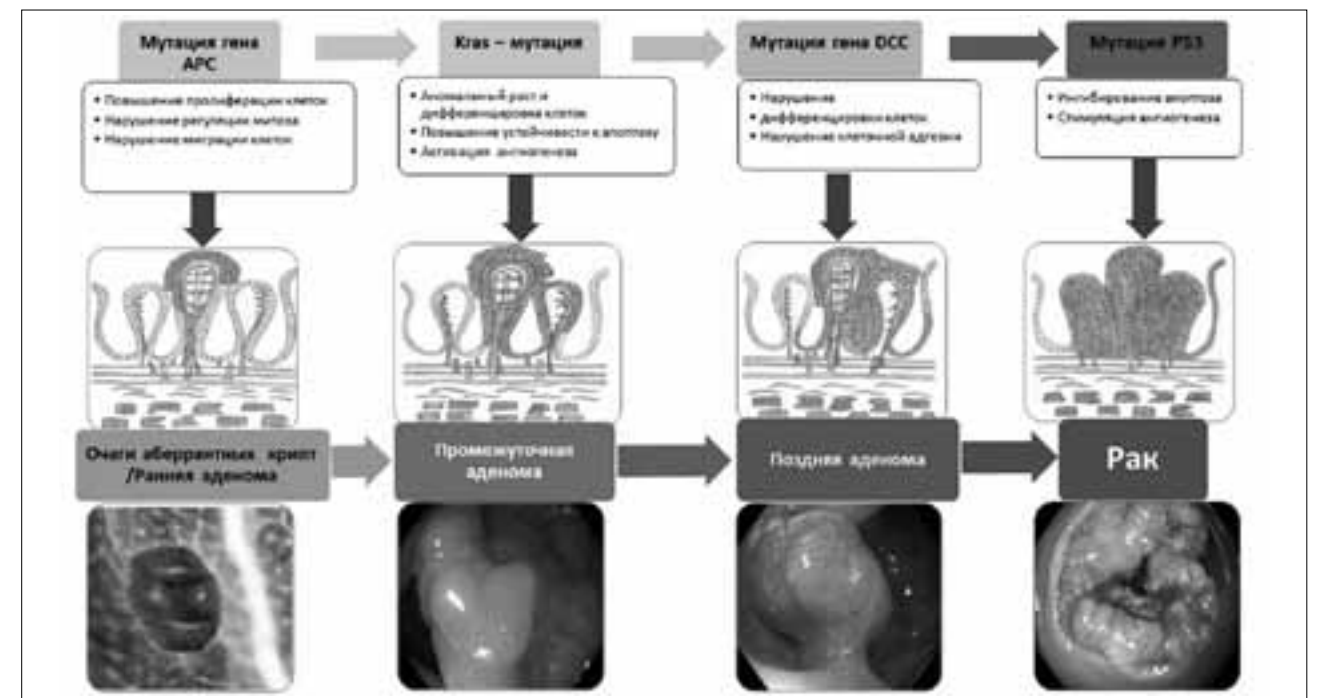


Рис. 1. Схема развития КРР путем стадийного перехода аденомы в карциному

Спустя 20 лет Е. Torlacovic и соавт. [26] выделили из группы зубчатых аденом различающиеся между собой традиционные зубчатые аденомы (*traditional serrated adenoma*, TSA) и зубчатые аденомы на широком основании (*sessile serrated adenoma*, SSA), описав их основные характеристики.

В 2010 г. ВОЗ предложен новый вариант гистологической классификации опухолей толстой кишки, согласно которому зубчатые образования отнесены в отдельную группу [2]. В данной классификации отражены наиболее значимые **характеристики для каждого типа зубчатых образований**.

1. Гиперпластический полип (НР):
  - микровезикулярный гиперпластический полип (MVHP),
  - гиперпластический полип, содержащий бокаловидные клетки (GCHP),
  - гиперпластический полип, содержащий малое количество муцина (MPHP);
2. Зубчатые образования на широком основании (SSA);
3. Зубчатые образования на широком основании с цитологической дисплазией;
4. Традиционная зубчатая аденома (TSA);
5. Зубчатый полипоз.

Установлено, что НР и некоторые представители из группы зубчатых образований в 15–20% случаев являются предшественниками спорадического или бессимптомного КРР, локализуящегося преимущественно в проксимальных отделах толстой кишки и развивающегося по зубчатому пути [12] (рис. 2).

Иницирующим фактором в зубчатом пути канцерогенеза в большинстве случаев является мутация гена BRAF, вследствие которой происходит избыточная бесконтрольная пролиферация клеток и образование MVHP либо SSA [2, 14, 23, 26]. Дальнейшее гиперметилование последовательно расположенных оснований гуанин-цитозин (CpG-островков) генов—супрессоров опухолевого роста (p16) и генов, которые относятся к системе репарации неспаренных оснований ДНК (MLH1), ведет к снижению экспрессии этих генов и потере контроля за клеточным циклом, а также микросателлитной нестабильности (MSI) с накоплением мутаций ДНК [2, 14]. В результате описанных процессов зубчатые образования приобретают признаки цитологической дисплазии. Последующие мутации и гиперметилование других, неизвестных еще генов ведут к образованию инвазивной карциномы, которая имеет признаки MSI и положительный CIMP-статус (CpG island methylator phenotype).

TSA также относятся к группе зубчатых образований, однако участие их в зубчатом пути канцерогенеза остается спорным, что может быть связано с недостаточностью научно-исследовательских данных на сегодняшний день. Так, у TSA, как и у SSA, описываются мутации гена BRAF, но в то же время представлены и более свойственные обычным аденомам толстой кишки мутации гена Kras. Встречаются TSA, в которых мутации вообще отсутствуют. Кроме того, у TSA определяется различный CIMP-статус (что в одних образованиях обусловлено недостатком метилирования гена MLH1, в других высокой MSI — характер-

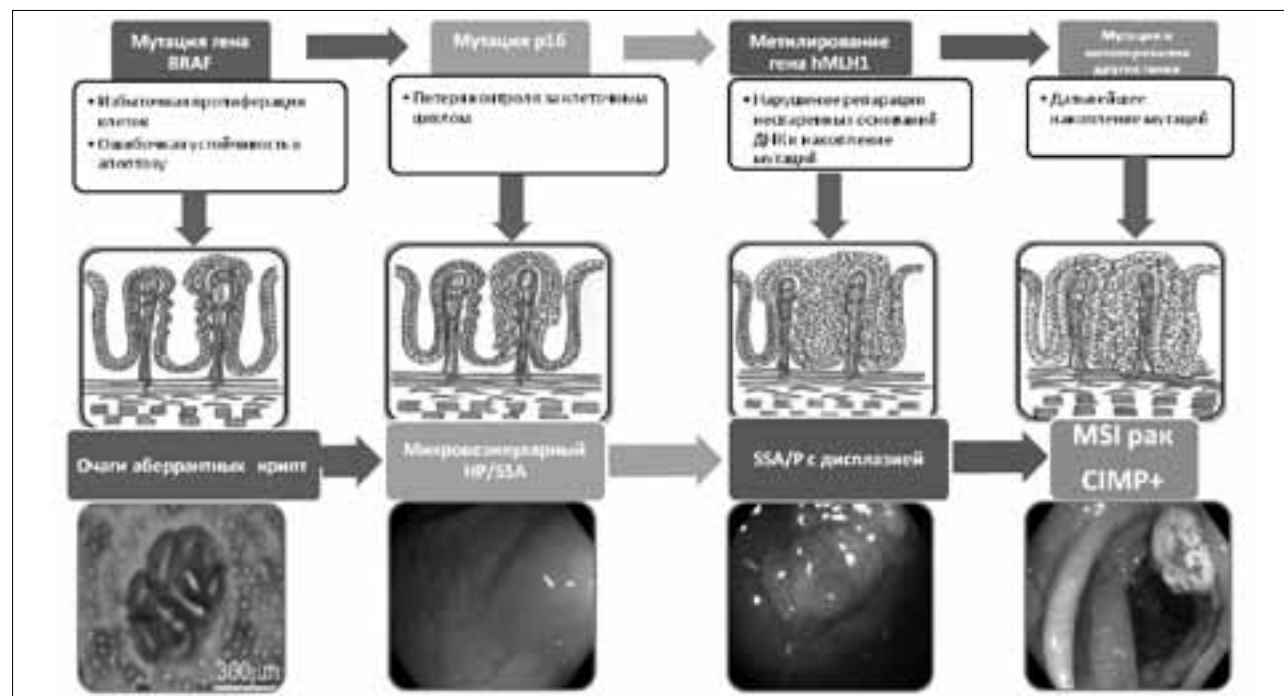


Рис. 2. Схема развития KPP по зубчатому пути

ристикой, которые не соответствуют зубчатому пути канцерогенеза) [2, 26]. Для уточнения наших представлений об истинной природе и потенциальности TSA, возможности их участия в зубчатом пути канцерогенеза необходимо продолжение и углубление молекулярно-генетических исследований.

### Гиперпластические полипы

По данным литературы, HP составляют от 28 до 42% всех полипов толстой кишки [2]. В большинстве случаев они диагностируются у пациентов старше 40 лет (в среднем 59 лет), преимущественно у мужчин, локализуются в основном в области ректосигмоидного изгиба и в прямой кишке [27]. Макроскопически представляют собой бляшковидные утолщения СО розового цвета, с гладкой поверхностью, размером не более 5 мм, чаще на широком основании, могут иметь ножку различной толщины и длины (рис. 3) [27].

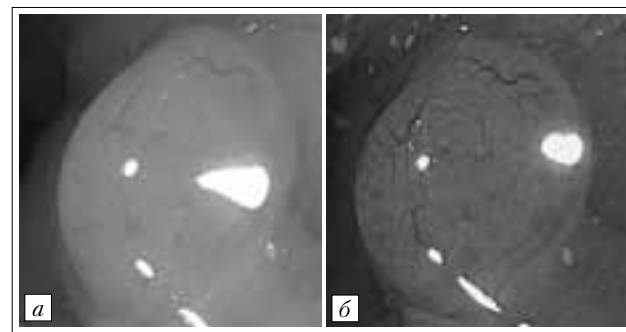


Рис. 3. Эндоскопическая картина гиперпластического полипа толстой кишки: а — обзор в белом свете, б — обзор в узком спектре света (NBI)

Эндоскопическим признаком HP, отличающим его от других полиповидных образований, является наличие характерного (95–96%) для таких полипов II типа ямочного рисунка (классификация *pit pattern*, S. Kudo, 1996) [29].

Микроскопически в HP определяются оформленные железы и крипты, выстланные цилиндрическими эпителиоцитами различной величины, создающими неровную, зазубренную поверхность выстилки. Зубчатый контур ограничен верхней частью крипты, в то время как более глубокие отделы крипты — прямые и трубчатые. Проллиферативная зона располагается в пределах нижней половины крипты, ядра эпителиоцитов — маленькие, круглые (рис. 4) [2, 23, 30].

### Зубчатые образования на широком основании

Зубчатые образования на широком основании до 1996 г. относили к HP и называли «гигантскими HP», «вариантом HP» или «зубчатым полипом с патологической пролиферацией» [27]. Распространенность SSA варьирует от 1 до 9% всех полипов толстой кишки [2, 27]. Данные образования чаще диагностируются у женщин в возрастной группе 50–65 лет [27, 31, 32].

Макроскопически SSA в большинстве случаев имеют вид полиповидных образований полушаровидной или овальной формы бледно-розового цвета со стертым контуром и нечеткими краями, размером 5 мм и более (рис. 5). В 70% случаев они покрыты слизистой «шапочкой», из-за которой могут быть желтоватого или коричневатого цвета.

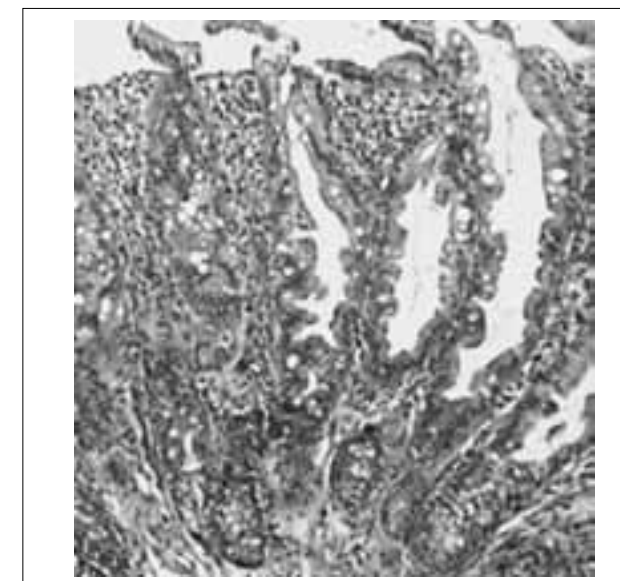


Рис. 4. Микроскопическая картина гиперпластического полипа толстой кишки, окраска гематоксилином и эозином, ×100

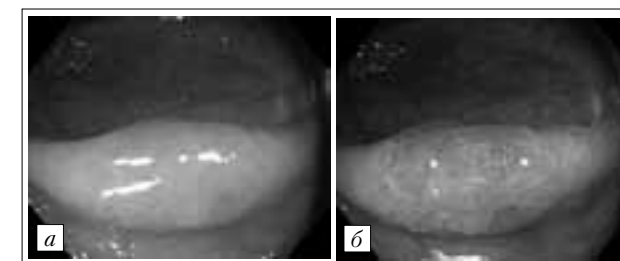


Рис. 5. Эндоскопическая картина зубчатого образования на широком основании: а — обзор в белом свете, б — обзор в узком спектре света (NBI)

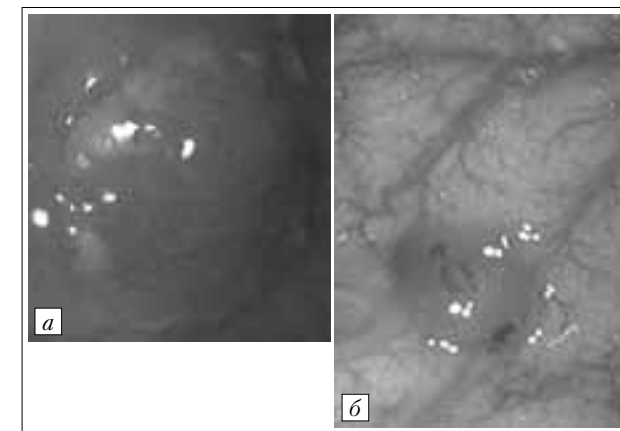


Рис. 6. Эндоскопическая картина зубчатого образования на широком основании: а — слизистая «шапка» на поверхности образования, б — резкий обрыв венозных сосудов в области локализации патологического образования

SSA расположены, как правило, в правых отделах толстой кишки, в области их локализации может наблюдаться резкий обрыв венозного сосудистого рисунка (рис. 6) [27, 33, 35].

В 2012 г. Т. Kimura в дополнение к классификации ямочного рисунка S. Kudo (1996) описал новый тип ямок СО — II-O тип, который является высокоспецифичным для SSA. В последующем проспективном анализе были подтверждены сведения о том, что II-O тип микроструктуры СО с чувствительностью 65% и специфичностью 97,3% свидетельствует о SSA, но его отсутствие не опровергает наличия данной патологии [25]. Ямки при II-O типе шире и более округлые (за счет расширенных оснований крипт) в сравнении с папиллярными и звездчатыми ямками при II типе по классификации S. Kudo [25, 29].

Прогрессирование зубчатых образований ведет к дальнейшему накоплению мутаций ДНК и дополнительным морфологическим изменениям (появляются признаки цитологической дисплазии), что отражается и на изменении типа ямок СО. На этой стадии развития рака толстой кишки помимо II-O типа могут определяться III, IV и V типы ямочного рисунка [25, 29]. Важно знать, что пациенты с SSA имеют больший риск развития синхронных и метасинхронных раковых поражений толстой кишки, чем пациенты без SSA [27].

Основной морфологической характеристикой SSA является наличие зубчатой выстилки эпителия крипт, которая распространяется до самого основания последних. Крипты расширены, деформированы, L- и T-образной формы. Признаков дисплазии нет, может наблюдаться лишь легкая атипия ядер (рис. 7) [14, 26].

SSA с дисплазией являются следующим этапом развития SSA в каскаде «гиперплазия—карцинома». В отличие от дисплазии, характерной для типичных аденом, дисплазия у SSA характеризуется наличием кубической формы клеток с эозинофильной цитоплазмой и более везикулярными ядрами, иногда содержащими ядрышки (рис. 8) [2].

В одном из исследований, основанном на наблюдениях 55 пациентов с SSA, было показано, что время перехода от состояния «SSA без дисплазии» к состоянию «SSA с дисплазией высокой степени» или к карциноме составило в среднем



Рис. 7. Микроскопическая картина SSA — видны деформированные крипты с дилатированными основаниями, окраска гематоксилином и эозином, ×100

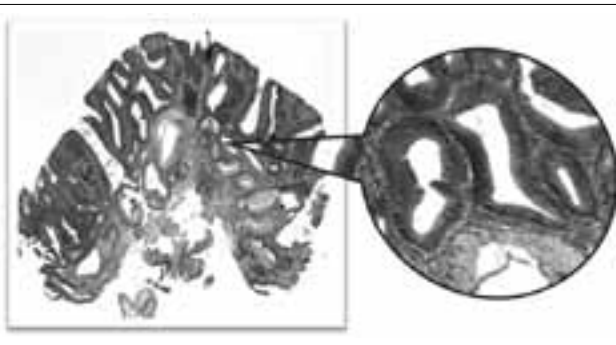


Рис. 8. Микроскопическая картина SSA с дисплазией, окраска гематоксилином и эозином, ×100 [39]

8,3 года (от 1 до 15 лет). У пациентов с аденомами толстой кишки продолжительность такого же интервала равнялась в среднем 3,2 года (от 1.1 до 5 лет) [34]. Некоторые авторы рекомендуют интерпретировать как SSA любой НР размером более 10 мм, локализующийся проксимальнее ректосигмоидного изгиба [28].

Традиционные зубчатые аденомы

TSA составляют от 0,6 до 1,3% всех колоректальных полипов [14–16], встречаются с одинаковой частотой у мужчин и женщин; средний возраст пациентов с диагнозом TSA около 63 лет [27]. Данные образования локализуются обычно в ректосигмоидном сегменте толстой кишки, но могут располагаться и в ее правых отделах. Макроскопически в большинстве своем представлены полипами на ножке, в 1,2–12,2% случаев бывают плоскими, размером более 5 мм [14]. Визуально напоминают типичные аденомы благодаря характерной для последних дольчатой или узловой поверхности розового или красного цвета. В то же время при эндоскопическом осмотре с увеличением у TSA определяется смешанный тип ямочного рисунка (II, IIIS, IIIL типы по классификации S. Kudo, 1996), что не характерно для типичных аденом [27, 29, 36].

Микроскопически в TSA обнаруживаются виллезные структуры [17, 18] с характерными для цитологической дисплазии особенностями — высоким призматическим эпителием с эозинофильной цитоплазмой и узкими, базально расположенными ядрами с псевдомногорядностью. Отличительной от типичных аденом чертой является наличие так называемых «эктопированных крипт» [20, 27], пролиферативная активность ограничена основанием эктопированных крипт, митозы очень редки.

В исследовании К.М. Kim и соавт. установлено, что 25% TSA имеют признаки дисплазии высокой степени, а в 8% случаев — признаки карциномы [37]. Риск малигнизации и скорость развития рака из данных образований до сих пор не известны. Считается, что частота малигнизации TSA схожа с таковой у обычных аденом и, веро-

ятно, зависит от размера и локализации образования [16, 21, 24]. Большие TSA, расположенные в проксимальных отделах толстой кишки, могут трансформироваться в KPP быстрее тех, которые находятся в левых отделах [22].

Зубчатый полипоз

Согласно рекомендациям ВОЗ (2010), в случае выявления 5 и более зубчатых образований, расположенных проксимальнее сигмовидной ободочной кишки (2 или более из которых размером свыше 10 мм), либо при наличии 20 и более зубчатых образований любого размера, локализованных в любых отделах толстой кишки, следует выстав-лять диагноз — зубчатый полипоз. Таким пациентам требуется генетическая консультация [38].

В табл. 1 отображены основные микро-и макроскопические характеристики зубчатых образований [27].

В настоящее время для повышения диагностической эффективности колоноскопии используется большой спектр уточняющих методов визуализации — хромоскопия, узкоспектральная эндоскопия (NBI), аутофлуоресцентная эндоскопия (AFI), конфокальная лазерная эндомикроскопия. [33]. Их применение способствует улучшению условий визуализации патологических образований, позволяет точно определять границы обнаруженных изменений, дает возможность детально оценивать сосудистый и ямочный рисунок, а также *in vivo* проводить дифференциальную диагностику различных неоплазий на субклеточном уровне. Однако, несмотря на столь мощный визуализационный «арсенал», этапом, завершающим уточняющую диагностику патологических изменений СО толстой кишки, является все же морфологическое исследование биопсийного материала, полученного в ходе эндоскопического исследования.

Точность морфологической диагностики зубчатой неоплазии обеспечивается прецизионным выполнением эндоскопической биопсии из избранного в результате детального осмотра поверхности образования участка, характеризующегося наибольшей выраженностью отклонения визуальной картины от картины других участков этого образования или от окружающей его слизистой оболочки. В процессе биопсии необходимо полностью захватывать эпителиальный слой СО. Кроме того, требуется адекватная окраска гистологических препаратов и нарезка морфологических блоков, обеспечивающая продольную ориентацию крипт в подлежащих исследованию тканевых срезах [21].

При морфологическом исследовании биопсийного материала для идентификации «зубчатого образования на широком основании» достаточно обнаружения хотя бы одной дилатированной или горизонтально разветвленной крипты [39].

Таблица 1

Основные характеристики зубчатых образований толстой кишки

| Показатель                     | НР                                                                    | TSA                               | SSA                                                                                                                                                              |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Номенклатура                   | —                                                                     | Зубчатая аденома                  | Гигантский НР, вариант НР, зубчатый полип с патологической пролиферацией                                                                                         |
| Макроскопическая картина       |                                                                       |                                   |                                                                                                                                                                  |
| Локализация                    | Левые отделы                                                          | Левые отделы                      | Правые отделы                                                                                                                                                    |
| Эндоскопические характеристики | Возвышающееся образование, поверхность гладкая, бледно-розового цвета | Дольчатая и узловатая поверхность | Плоскоприподнятое образование с «шапочкой» слизи, «ободком» кишечного содержимого, нарушение контура складки, бледно-розового цвета, нарушение венозного рисунка |
| Форма                          | Возвышающееся                                                         | Имеет ножку                       | Плоскоприподнятое                                                                                                                                                |
| Средний размер, мм             | Менее 5                                                               | Более 5                           | Более 5                                                                                                                                                          |
| <i>Pit pattern</i>             | II тип                                                                | II+III тип                        | II-O тип                                                                                                                                                         |
| Микроскопическая картина       |                                                                       |                                   |                                                                                                                                                                  |
| Фокусы эктопированных крипт    | —                                                                     | +                                 | —                                                                                                                                                                |
| Эозинофилия цитоплазмы         | +                                                                     | +++                               | +                                                                                                                                                                |
| Изменения оснований крипт      | —                                                                     | —                                 | +                                                                                                                                                                |
| BRAF мутация                   | ±                                                                     | ±                                 | +                                                                                                                                                                |
| Kras мутация                   | ±                                                                     | ±                                 | —                                                                                                                                                                |
| Потенциал злокачественности    | —                                                                     | +                                 | +                                                                                                                                                                |

Рекомендации по наблюдению и тактика ведения пациентов с зубчатыми образованиями

Зубчатые образования — признанные предшественники KPP. Согласно рекомендациям европейского эндоскопического общества (ESGE) и американского общества по изучению KPP, они подлежат полному удалению. Методами выбора в лечении зубчатых неоплазий толстой кишки являются: эндоскопическая резекция СО и диссекция в подслизистом слое, а для удаления патологических образований размером менее 5 мм без признаков дисплазии достаточно применения холодной петлевой биопсии. Последующая электрокоагуляция краев удаленного образования способствует уменьшению риска возникновения остаточной опухоли и снижает вероятность отсроченного кровотечения. С целью обработки краев СО в области резекции при доказанном наличии в них остаточной опухолевой ткани можно использовать холодную биопсию или аргонплазменную коагуляцию. В подобных случаях повторную колоноскопию следует выполнить через 3–6 месяцев [38].

По рекомендациям ESGE (2013) всех пациентов с зубчатыми образованиями размером менее 10 мм следует относить к группе низкого риска по

развитию KPP. Группу высокого риска составляют пациенты с зубчатыми неоплазиями размером более 10 мм, а также с зубчатыми образованиями любого размера при наличии в них цитологической дисплазии [38].

В 2012 г. группой американских экспертов были опубликованы подробные рекомендации по наблюдению за пациентами после удаления зубчатых образований толстой кишки, основанные на детальном анализе известных литературных источников. *Представленных ниже рекомендаций (табл. 2) следует придерживаться лишь в случае абсолютной уверенности в том, что во время скрининговой колоноскопии толстая кишка в условиях хорошей подготовки осмотрена тотально и полностью удалены все выявленные эпителиальные образования* [28].

Приведенные рекомендации, основанные пока на небольшом опыте наблюдений и недостаточном исследовательском материале, могут быть изменены с появлением новых данных.

Заключение

Несмотря на широкое применение современных методов осмотра СО толстой кишки, заболеваемость и смертность от KPP в нашей стране остается высокой. Главная причина — отсутствие

Таблица 2

Рекомендации по наблюдению за пациентами после удаления зубчатых образований толстой кишки

| Результаты скрининговой колоноскопии                                                    | Интервал наблюдения, лет |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Любое количество НР, локализованных дистальнее ректосигмоидного изгиба, размером <10 мм | 10                       |
| ≤3 НР любой локализации, ≤5 мм                                                          | 10                       |
| ≥4 НР любой локализации и размеров                                                      | 5                        |
| ≥1НР любой локализации, >5 мм                                                           | 5                        |
| <3 SSA или TSA любой локализации, <10 мм                                                | 5                        |
| 1 SSA или TSA любой локализации, ≥10 мм                                                 | 3                        |
| ≥3 SSA или TSA любой локализации, <10 мм                                                | 3                        |
| ≥2 SSA любой локализации, ≥10 мм                                                        | 1–3                      |
| SSA с дисплазией (любой локализации и размеров)                                         | 1–3                      |
| Зубчатый полипоз                                                                        | 1                        |

соответствующей федеральной скрининговой программы, основанной на новейших достижениях фундаментальной и клинической медицины. Не менее существенные причины — неосведомленность медицинских работников в расширившихся представлениях о толстокишечном канцерогенезе, отсутствие у специалистов достаточного опыта визуальной и морфологической диагностики зубчатых неоплазий, недостаточное понимание молекулярных, клинико-патологических, морфологических особенностей таких новообразований, отсутствие четких рекомендаций по наблюдению за пациентами с данной патологией.

В связи с обоснованным отнесением зубчатых образований толстой кишки к облигатным предраковым состояниям проблема качества диагностики предраковых состояний и изменений слизистой оболочки этого органа становится все более актуальной и требует дальнейшего углубленного изучения, равно как и проблем тактики лечения и мониторинга больных с зубчатыми неоплазиями толстой кишки, а также вторичной профилактики колоректального рака.

Список литературы

1. *Seigel R., Naishadham D., Jemal A.* Cancer statistics, 2013. *A Cancer J Clin* 2013; 63:11-30.  
2. Pathology and genetics of tumours of the digestive system (IARC WHO classification of tumours). World Health Organization; (October 2010).  
3. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014.  
3. *Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality). Federal government-financed institution «Gertsen Moscow oncological research institute» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2014.  
4. *Заридзе Д.Г.* Профилактика рака. М.: ИМА пресс, 2009.  
4. *Zaridze D.G.* Cancer prevention. М.: IMA press, 2009.  
5. *Fearon E.R., Vogelstein B.* A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61:759-67.  
6. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2011-2013. Atlanta (Ga): American Cancer Society, 2011.  
7. *Ferlay J., Shin H.R., Bray F., et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893-917.  
8. *Jass J.R.* Large intestine. Histological typing of intestinal tumours. In: *Jass J.R., Sobin L.H., eds.* World Health Organization international histological classification of tumours, 2<sup>nd</sup> ed. Berlin: Springer-Verlag, 1989:30.

9. *Muto T., Bussey H.J.R., Morson B.C.M.* The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36:2251-70.  
10. *Jass J.R.* Relation between metaplastic polyp and carcinoma of the colorectum. *Lancet* 1983; 1:28-30.  
11. *Jass J.R., Young J., Leggett B.A.* Hyperplastic polyps and DNA microsatellite unstable cancers of the colorectum. *Histopathology* 2000; 37:295-301.  
12. *Jass J.R.* Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50:113-30.  
13. *Leggett B.A., Devereaux B., Biden K., et al.* Hyperplastic polyposis: association with colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:177-84.  
14. *Orlowska J.* Serrated lesions and hyperplastic (serrated) polyposis relationship with colorectal cancer: classification and surveillance recommendations. *Gastrointest Endosc* 2013; 77:6.  
15. *Longacre T.A., Fenoglio-Preiser C.M.* Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990; 14:524-37.  
16. *Matsumoto T., Mizuno M., Shimizu M., et al.* Serrated adenoma of the colorectum: colonoscopic and histologic features. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:732-42.  
17. *Bariol C., Hawkins N.J., Turner J.J., et al.* Histopathological and clinical evaluation of serrated adenomas of the colon and rectum. *Mod Pathol* 2003; 16:417-23.  
18. *Jass J.R.* Hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colorectum. *Histopathology* 2002; 41(Suppl. 2):367-71.

19. *Rex D.K., Ahnen D.J., Baron J.A., et al.* Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1315-28.  
20. *Jass J.R.* Serrated adenoma of the colorectum. *Curr Diagn Pathol* 2002; 8:42-9.  
21. *Fogt F., Brien T., Brown C.A., et al.* Genetic alterations in serrated adenomas. Comparison to conventional adenomas and hyperplastic polyps. *Hum Pathol* 2002; 33:87-91.  
22. *Iwabuchi M., Sasano H., Hiwatashi N., et al.* Serrated adenoma: a clinicopathological, DNA ploidy and immunohistochemical study. *Anticancer Res* 2000; 20:1141-7.  
23. *Snover D.C.* Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2011; 42:1-10.  
24. *Wallace M., Kiesslich R.* Advances in endoscopic imaging of colorectal Neoplasia. *Gastroenterology* 2010; 138:2140-50.  
25. *Kimura T., Yamamoto E., Yamano H., et. al.* A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:460-9.  
26. *Torlakovic E., Skovland E., Snover D.C., et al.* Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:65-81.  
27. *Berkeley N., Dora Lam-Himlin, Arnold M.A., et al.* The cutting edge of serrated polyps: a practical guide to approaching and managing serrated colon polyps. *Gastrointest Endosc* 2013; 77:3.  
28. *Rex D.K., Ahnen D.J., Baron J.A., et al.* Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1315-29, quiz 1314.  
29. *Kudo S., Tamura S., Nakajima T., et al.* Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:8-14.  
30. *Kudo S., Lambert R., Allen J.I., et al.* Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc* 2008; 68:4.

31. *Hetzel J.T., Huang C.S., Coukos J.A., et al.* Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2656-64.  
32. *Shrubsole M.J., Wu H., Ness R.M., et al.* Alcohol drinking, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomatous and hyperplastic polyps. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1050-8.  
33. *Tadepalli U.S., Feihel D., Miller K.M., et al.* Amorphologic analysis of sessile serrated polyps observed during routine colonoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2011; 74:1360-8.  
34. *Lu F.L., van Niekerk de W., Owen D., et al.* Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:927-34.  
35. *Hazewinkel Y., Lopez-Ceron M., East J.E., et al.* Endoscopic features of sessile serrated adenomas: validation by international experts using high-resolution white-light endoscopy and narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* 2013; 77:916-24.  
36. *Oka S., Tanaka S., Hiyama T., et al.* Clinicopathologic and endoscopic features of colorectal serrated adenoma: differences between polypoid and superficial types. *Gastrointest Endosc* 2004; 59:213-9.  
37. *Kim K.M., Lee E.J.* Kras mutations in traditional serrated adenomas from Korea herald an aggressive phenotype. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:667-75.  
38. *Hassan C., Quintero E., Dumonceau J.M., et al.* Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013; 45:841-51.  
39. *Wen-Hsin H., Meng-Shun S., Hoi-Wan L., et al.* Colorectal Sessile serrated adenoma/polyp with dysplasia may lose typical mucous-cap appearance. Berlin: UEG Week, 2013.

Клинические задачи

Клиническая задача № 1

17-летний юноша обследуется по поводу внезапно появившейся на ногах сыпи и интермиттирующих эпизодов умеренной абдоминальной боли. При осмотре частота дыханий 18 в минуту, пульс 74 в минуту, артериальное давление — 140 и 90 мм рт. ст., изменений со стороны сердца, легких, органов брюшной полости не обнаружено, кожные элементы на ногах похожи на пурпуру.

Результаты лабораторного исследования: азот мочевины 16 мг/дл, креатинин 0,9 мг/дл, C<sub>3</sub>- и C<sub>4</sub>-компоненты системы комплемента 1000 и 310 мг/л соответственно. В общем анализе мочи белок «+», 12 эритроцитов и 1 эритроцитарный цилиндр в поле высокого разрешения.

Вопрос. Каков наиболее вероятный диагноз?

- А. Волчаночный нефрит
- В. ANCA-ассоциированный васкулит мелких сосудов
- С. Криоглобулинемический васкулит
- Д. Пурпура Шенлейна—Геноха
- Е. Постинфекционный гломерулонефрит

Клиническая задача № 2

23-летняя женщина на 5 месяце беременности была госпитализирована в связи со спонтанным абортом с массивным кровотечением, что потребовало введения 4 единиц эритроцитарной массы. Состояние больной быстро улучшилось, и она была выписана спустя 3 дня домой. Однако уже через день повторно госпитализирована по поводу лихорадки, головной боли, нарастающей спутанности сознания и оглушенности. Муж и 3-летний сын здоровы.

При осмотре пациентка ориентирована в отношении своей личности и места нахождения. Чувствует себя тяжелобольной из-за головной боли и общего недомогания. Температура тела 39,4 °С, пульс 118 в минуту, число дыханий 24 в минуту, АД 102 и 68 мм рт. ст. Кожных высыпаний нет. Конъюнктивы отечна и гиперемирована, слизистая оболочка рта сухая, слизистая глотки без изменений. Шея слегка резистентна к сгибанию. В базальных отделах легких выслушиваются влажные хрипы. Сердечные шумы и ритмы галопа не определяются. При неврологическом обследовании пациентка с трудом выполняет команды врача, однако черепно-мозговые нервы в целом не повреждены. Характер походки определить невозможно. Мышечная сила рук и ног ослаблена, но отмечается способность поднимать конечности против умеренного сопротивления. Чувствительность сохранена. Глубокие сухожильные рефлексы симметрично снижены.

При лабораторном исследовании Hb 84 г/л, гематокрит 25%, лейкоциты 4,5×10<sup>9</sup>/л, тромбоциты 355×10<sup>9</sup>/л, азот мочевины 21 мг/дл, креатинин 1,1 мг/дл. Аминотрансферазы не изменены. Электролиты в пределах нормальных значений. В общем анализе мочи без отклонений от норма. При люмбальной пункции давление открытия составило 2800 мм вод. ст. (норма 150—200), в анализе спинномозговой жидкости лейкоциты 96/мл, эритроциты 7/мл, белок 66 мг/дл (норма 22—33), глюкоза 55 мг/дл (норма 50—70). При посеве роста нет. Окраска по Граму негативная.

КТ и МРТ головы без отклонений от нормы.

Вопрос. Каков наиболее вероятный диагноз?

- А. Вирусный энцефалит Западного Нила
- В. Пневмококковый менингит
- С. Стафилококковый сепсис
- Д. Менингококковый менингит
- Е. Асептический менингит

Клиническая задача № 3

35-летняя женщина жалуется на одышку и кашель, появившиеся 3 месяца назад. Двумя годами ранее было отмечено начало приступов синдрома Рейно и утолщение кожи, что расценено как системная склеродермия. В тот период титр антинуклеарных антител (ANA) составлял 1:640 и определялось окрашивание ядрышек при проведении реакции иммунофлуоресценции. Тогда же обнаруживались анти-Sc1-70 антитела. Последние 6 месяцев присоединилась симптоматика гастроэзофагеального рефлюкса. Пациентка не курит. На момент обследования принимает нифедипин и омепразол.

При осмотре температура тела 37,2 °С, пульс 88 в минуту, число дыханий 18 в минуту, АД 110 и 72 мм рт. ст. Отмечается утолщение кожи лица,

груди, рук, живота, ног и стоп. При аускультации выслушиваются поздние инспираторные влажные хрипы в базальных отделах обоих легких. Со стороны сердца отклонений нет. Отеки на ногах отсутствуют.

Показатели периферической крови и метаболического профиля не изменены. На рентгенограмме легких отклонений со стороны паренхимы не выявлено.

Вопрос. Какой очередной диагностический шаг наиболее приемлем у данной пациентки?

- А. Вентиляционно-перфузионное сканирование легких
- В. Сканирование с галлием
- С. Бронхиальный провокационный тест
- Д. Полномасштабное исследование функции легких

**Обсуждение клинической задачи № 1**

Наиболее вероятный диагноз — пурпура Шенлейна–Геноха. Интермиттирующие эпизоды умеренной абдоминальной боли не противоречат этому диагнозу. Кожные элементы представляют типичный кожный лейкоцитоклассический васкулит с пальпируемой пурпурой. Дифференциальный диагноз включает другие почечно-кожные синдромы васкулитов, такие как ANCA-ассоциированный васкулит мелких сосудов, системную красную волчанку, криоглобулинемический васкулит и целлюлит-ассоциированный постстрептококковый гломерулонефрит.

**Правильный ответ:** D

**Заключение.** Пурпура Шенлейн–Геноха представляет собой почечно-кожный васкулит, который может дебютировать наряду с другими симптомами умеренной абдоминальной болью.

**Обсуждение клинической задачи № 2**

Наиболее вероятный диагноз — трансфузионно передаваемый вирусный энцефалит Западного Нила.

Большинство случаев инфицирования вирусом Западного Нила носят субклинический характер, а вирус остается в крови еще около 28 дней. Донорская кровь тестируется методом амплификации нуклеиновых кислот, однако чувствительность метода не достигает 100%.

Наличие бактериальной инфекции всегда следует предполагать при подозрении на инфекционное поражение центральной нервной системы, но в настоящем клиническом наблюдении изменения в цереброспинальной жидкости основательно поддерживают диагноз инфекции вируса Западного Нила. Как пневмококковый, так и менингококковый менингит исключаются ввиду отсутствия лейкоцитоза и характерных изменений в цереброспинальной жидкости, ассоциированных с бактериальным менингитом, стафилококковый сепсис — из-за отсутствия очага бактериальной инфекции и лейкоцитоза. Асептический менингит может быть исключен, поскольку мышечные симптомы и признаки энцефалита (сильная головная боль, изменения сознания) более совместимы с клиникой вирусной лихорадки Западного Нила.

**Правильный ответ:** A

**Заключение.** Вирус лихорадки Западного Нила может передаваться гемотрансфузионным путем. Большинство таких пациентов переносят инфекцию субклинически.

**Обсуждение клинической задачи № 3**

У пациентки имеет место диффузная кожная системная склеродермия и это указывает на высокую вероятность развития интерстициальной болезни легких (ИБЛ).

ANA определяются у более 95% больных склеродермией и анти-Scl-70 антитела наиболее часто ассоциированы с диффузной кожной болезнью и повышенным риском развития ИБЛ. Риск последней особенно высок у пациентов с длительностью заболевания менее 4 лет.

Наличие одышки и кашля, крепитации в легких в сочетании с нормальной рентгенограммой характерны для раннего интерстициального фиброза, при котором рентгенография легких часто неинформативна. Изучение функции легких позволяет выявить рестриктивный характер изменений по снижению показателя форсированной жизненной емкости легких. При этом, как правило, обнаруживается и снижение диффузионной способности легких, что весьма характерно для ИБЛ.

Вентиляционно-перфузионное сканирование позволяет выявлять острую или хроническую тромбоэмболию легочной артерии. Однако трудно объяснить тромбоэмболией 3-месячный период одышки и кашля. Наличие системной склеродермии и легочной симптоматики совместимы с диагнозом ИБЛ. Сканирование с галлием имеет ограниченное значение в постановке такого диагноза. Бронхиальный провокационный тест с метахолином проводится для обоснования диагноза бронхиальной астмы. У пациентки симптомы бронхиальной астмы отсутствуют.

КТ высокого разрешения полезна в диагностике ИБЛ и выявлении симптома «матового стекла» у пациентов с альвеолитом.

**Правильный ответ:** D

**Заключение.** Пациенты с диффузной кожной системной склеродермией имеют повышенный риск присоединения интерстициальной легочной болезни. Анти-Scl-70 антитела наиболее часто ассоциируются с диффузной кожной системной склеродермией и повышенным риском развития ИБЛ. Рентгенография легких не позволяет выявить ранний интерстициальный фиброз.