

Лекции и обзоры

- В.Т. Ивашкин, Е.А. Полуэктова*
Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические и клинические аспекты проблемы..... 4
- В.Т. Ивашкин, Е.А. Полуэктова, О.С. Ляшенко, Д.В. Рейхарт*
Лечение пациентов с синдромом раздраженного кишечника: прошлое, настоящее, будущее..... 17

Оригинальные исследования

- С.Г. Бурков, Е.В. Касимцева, Л.Ю. Агафонова*
Изменения толстой кишки и рациональный выбор препарата для лечения хронического запора у пациентов старческого возраста..... 23

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

- И.В. Кузнецова, Ю.Б. Успенская*
Заболевания кишечника и запоры в практике акушера-гинеколога..... 30

Новости колопроктологии

- А.В. Королёв, О.С. Шифрин, О.З. Охлобыстина, Л.Н. Андросова, Ю.О. Сидорина*
Эффективность препаратов месалазина у больных язвенным колитом с трофологическими нарушениями 37
- А.Ю. Титов, О.М. Бирюков, О.Ю. Фоменко, А.А. Тихонов, М.А. Войнов*
Опыт ректосакропексии в лечении больных с выпадением прямой кишки..... 43

Клинические рекомендации

- В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шелыгин, Д.И. Абдулганиева, Р.А. Абдулхаков, О.П. Алексеева, С.И. Ачкасов, А.Ю. Барановский, Е.А. Белоусова, О.В. Головенко, Е.Г. Григорьев, Н.В. Костенко, Т.Л. Лапина, И.В. Маев, А.И. Москалев, А.И. Низов, Н.Н. Николаева, М.Ф. Осипенко, В.В. Павленко, А.И. Парфенов, Е.А. Полуэктова, В.Г. Румянцев, В.М. Тимербулатов, А.С. Тертычный, А.В. Ткачев, А.С. Трухманов, А.Л. Халиф, Д.А. Хубезов, Е.Ю. Чашкова, О.С. Шифрин, О.Б. Щукина*
Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом..... 48

Гепатология

- Л.В. Чеснокова, И.М. Петров, И.А. Трошина, М.В. Гончарова, И.В. Медведева*
Влияние снижения массы тела на течение неалкогольной жировой болезни печени: результаты 6-месячного проспективного наблюдения 66
- В.С. Адоньева, Е.А. Колодяжная, А.Б. Бочкарев*
В-клеточная неходжкинская лимфома у пациентки с хроническим гепатитом С и смешанной криоглобулинемией (Клиническое наблюдение)..... 74

Обмен опытом

- А.А. Шептулин, Т.Л. Лапина*
Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *H. pylori* в свете профилактики рака желудка (По итогам XXVII Международного рабочего совещания Европейской группы по изучению *Helicobacter*)..... 80
- Т.Л. Лапина, И.М. Картавенко, В.Т. Ивашкин*
Патогенетическое и терапевтическое значение желчных кислот при рефлюкс-гастрите..... 86

Информация

- А.А. Шептулин*
Информация о юбилейной Двадцатой объединенной Российской гастроэнтерологической неделе 94

The lectures and reviews

- V.T. Ivashkin, Ye.A. Poluektova*
Irritable bowel syndrome: pathophysiological and clinical issues 4
- V.T. Ivashkin, Ye.A. Poluektova, O.S. Lyashenko, D.V. Reykhart*
Treatment of irritable bowel syndrome: the past, present and future 17

Original investigation

- S.G. Burkov, Ye.V. Kasimtseva, L.Yu. Agafonova*
Changes of the colon and rational choice of drug for treatment of chronic constipation in senile patients 23

National college of gastroenterologists, hepatologists

- I.V. Kuznetsova, Yu.B. Uspenskaya*
Bowel diseases and constipation in practice of the obstetrician and gynecologist 30

News of coloproctology

- A.V. Korolyov, O.S. Shifrin, O.Z. Okhlobystina, L.N. Androsova, Yu.O. Sidorina*
Efficacy of mesalazine at ulcerative colitis with nutritional failure 37
- A.Yu. Titov, O.M. Biryukov, O.Yu. Fomenko, A.A. Tikhonov, M.A. Voynov*
Experience of rectosacropexy in treatment of patients with rectum prolapse 43

Guidelines

- V.T. Ivashkin, Yu.A. Shelygin, D.I. Abdulganiyeva, R.A. Abdulkhakov, O.P. Alekseyeva, S.I. Achkasov, A. Yu. Baranovsky, Ye.A. Belousova, O.V. Golovenko, Ye.G. Grigor'yev, N.V. Kostenko, T.L. Lapina, I.V. Mayev, A.I. Moskalev, A.I. Nizov, N.N. Nikolayeva, M.F. Osipenko, V.V. Pavlenko, A.I. Parfenov, Ye.A. Poluektova, V.G. Rumyantsev, V.M. Timerbulatov, A.S. Tertychny, A.V. Tkachev, A.S. Trukhmanov, A.L. Khalif, D.A. Khubezov, Ye.Yu. Chashkova, O.S. Shifrin, O.B. Schukina*
Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults 48

Hepatology

- L.V. Chesnokova, I.M. Petrov, I.A. Troshina, M.V. Goncharova, I.V. Medvedeva*
Effect of weight loss on the course of non-alcoholic fatty liver disease: results of 6-month follow-up 66
- V.S. Adonyeva, Ye.A. Kolodyazhnaya, A.B. Bochkarev*
B-cell non-Hodgkin's lymphoma in the patient with chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia (Clinical case) 74

Exchange of experience

- A.A. Sheptulin, T.L. Lapina*
Modern aspects of diagnostics and treatment of *H. pylori* infection from standpoint of stomach cancer prophylaxis (based on reports of XXVII International workshop of the European Helicobacter Study Group) 80
- T.L. Lapina, I.M. Kartavenko, V.T. Ivashkin*
Pathogenic and therapeutic role of bile acids at reflux-gastritis 86

Information

- A.A. Sheptulin*
Review of XX anniversary session of the United Russian gastroenterological week 94

**Российский журнал
Гастроэнтерологии,
Гепатологии,
Колопроктологии**

№ 1 • Том 25 • 2015

**Russian Journal of
Gastroenterology,
Hepatology,
Coloproctology**

Volume 25 • No 1 • 2015

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,
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 опу-
бликованы основные научные
результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора наук

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя
Ответственность за достовер-
ность рекламной информации
несут рекламодатели

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

**Состав редакционной коллегии
и редакционного совета журнала**

Главный редактор
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта
Г.Г. Пискунов

Ответственный секретарь
Т.Л. Лапина
(Эл. почта: editorial@gastro-j.ru)

Редакционная коллегия
Е.К. Баранская
А.О. Бугаев
С.А. Булгаков
П.С. Ветшев
О.М. Драпкина
А.В. Калинин
(зам. главного редактора)
А.В. Кононов
З.А. Лемешко
А.Ф. Логинов
И.В. Маев
М.В. Маевская
(зам. главного редактора)
И.Г. Никитин
А.В. Охлобыстин
Ч.С. Павлов
(зам. главного редактора)
Ю.М. Панцырев
Е.А. Полуэктова
С.И. Рапопорт
А.П. Серяков
Ю.В. Тельных
А.С. Трухманов
(зам. главного редактора)
П.В. Царьков
А.А. Шептулин
(зам. главного редактора)
О.С. Шифрин

Редакционный совет

С.А. Алексеенко
О.Я. Бабак
Э.И. Быелобородова
Э.Г. Григорян
А.Р. Златкина
Г.Ф. Коротко
С.А. Курилович
В.А. Максимов
С.Н. Маммаев
Ю.Х. Мараховский
Г.А. Минасян
О.Н. Минушкин
И.А. Морозов
Ю.Г. Мухина
А.И. Пальцев
Л.К. Пархоменко
В.Д. Пасечников
С.Д. Подымова
Г.В. Римарчук
В.И. Симоненков
А.В. Ткачев
Е.Д. Федоров
И.Л. Халиф
Г.В. Цодиков
А.В. Шапошников

Хабаровск
Харьков
Томск
Ереван
Москва

Краснодар
Новосибирск
Москва

Махачкала
Минск

Ереван
Москва

Москва
Москва

Новосибирск
Харьков

Ставрополь
Москва

Москва
Москва

Санкт-Петербург
Ростов-на-Дону

Москва
Москва

Москва
Ростов-на-Дону

Editor-in-chief
V.T. Ivashkin

Production Manager
G.G. Piskunov

Editorial Manager
T.L. Lapina
(E-mail: editorial@gastro-j.ru)

Editorial board
Ye.K. Baranskaya
A.O. Buyeverov
S.A. Bulgakov
P.S. Vetshev
O.M. Drapkina
A.V. Kalinin
(deputy editor-in-chief)
A.V. Kononov
Z.A. Lemesko
A.F. Loginov
I.V. Maev
M.V. Mayevskaya
(deputy editor-in-chief)
I.G. Nikitin
A.V. Okhlobystin
Ch.S. Pavlov
(deputy editor-in-chief)
Yu.M. Pantsyrev
E.A. Poluektova
S.I. Rapoport
A.P. Seryakov
Yu.V. Tel'nykh
A.S. Trukhmanov
(deputy editor-in-chief)
P.V. Tzar'kov
A.A. Sheptulin
(deputy editor-in-chief)
O.S. Shifrin

Editorial council

S.A. Alexeyenko
O.Ya. Babak
E.I. Byeloborodova
E.G. Grigoryan
A.R. Zlatkina

G.F. Korot'ko
S.A. Kurilovich
V.A. Maximov

S.N. Mammayev
Yu.Kh. Marakhovsky

G.A. Minasyan
O.N. Minushkin

I.A. Morozov
Yu.G. Mukhina

A.I. Pal'tsev
L.K. Parkhomenko

V.D. Pasyechnikov
S.D. Podymova

G.V. Rimarchuk
V.I. Simonenkov

A.V. Tkachev
Ye.D. Fedorov

I.L. Khalif
G.V. Tsodikov

A.V. Shaposhnikov

Khabarovsk
Kharkov
Tomsk
Yerevan
Moscow

Krasnodar
Novosibirsk
Moscow

Machachkala
Minsk

Yerevan
Moscow

Moscow
Moscow

Novosibirsk
Kharkov

Stavropol
Moscow

Moscow
Moscow

Saint-Petersburg
Rostov-on-Don

Moscow
Moscow

Rostov-on-Don

Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические и клинические аспекты проблемы

В.Т. Ивашкин, Е.А. Полуэктова

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

Irritable bowel syndrome: pathophysiological and clinical issues

V. T. Ivashkin, Ye. A. Poluektova

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. Рассмотреть спорные вопросы, касающиеся этиологии, патогенеза, клинических проявлений и дифференциальной диагностики синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Основные положения. В настоящее время у пациентов, страдающих синдромом раздраженного кишечника, выявлен ряд взаимосвязанных друг с другом структурных изменений, выстраивающихся в логическую цепочку, завершением которой может служить формирование симптомов заболевания. Однако остается не вполне понятным, определяют ли они тяжесть и характер течения заболевания, недостаточно ясна также степень участия каждого из основных изученных патогенетических механизмов в формировании симптомов у конкретного пациента. Многолетний анализ клинических проявлений СРК не привел к созданию четких диагностических критериев в силу как объективных причин (частое, до 87%, сочетание различных функциональных расстройств), так и вследствие возможной идентичности жалоб у пациентов, страдающих СРК, клостридиальной инфекцией, микроскопическим колитом, целиакией. Недостаточно полная изученность этиологии, патогенеза, клинической картины определяет невысокую эффективность лечения таких больных.

Заключение. Дальнейшие исследования отдельных этиологических, патогенетических фак-

The aim of review. To discuss the issues of etiology, pathogenesis, clinical presentation and differential diagnostics of irritable bowel syndrome (IBS).

Summary. At irritable bowel syndrome there are series of structural changes interconnected with each other, built into logic chain, that ends by development of symptoms. However it remains not quite clear, whether they determine severity and origin of clinical symptoms, as well as the degree of involvement of each of the basic known pathogenic mechanisms in development of symptoms in given patient is insufficiently clear. The long-term analysis of IBS symptoms has not led to development of clear diagnostic criteria due to both objective causes (frequent, up to 87% combination of various functional disorders) and due to possible identity of complaints in patients to IBS, clostridial infection, microscopic colitis, celiac sprue. Lack of scrutiny of etiology, pathogenesis, clinical presentation determines low treatment efficacy of such patients.

Conclusion. Treatment of patients will allow to optimize further investigations of certain etiological, pathogenic factors, to carry out differential diagnostics of IBS more clearly.

Key words: irritable bowel syndrome, Rome criteria, intestinal microbiome, cytokine profile, central and peripheral sensitization, emotional disorders, personality features.

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НОКЦ «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». Контактная информация: poluektova@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Poluektova Yelena A — MD, leading research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, physician of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH N2 State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: poluektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

торов, более четкое проведение дифференциального диагноза СРК позволит оптимизировать лечение пациентов.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, римские критерии, кишечный микробиом, цитокиновый профиль, центральная и периферическая сенситизация, эмоциональные нарушения, личностные особенности.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — одно из наиболее часто встречающихся функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, основными проявлениями которого служат абдоминальная боль, метеоризм, нарушение частоты и консистенции стула (диарея или запор). Распространенность СРК в мире составляет, по данным различных авторов, от 4 до 30% [30, 57, 61, 67, 71].

Заболевание существенно ухудшает качество жизни и социальную активность пациентов, а также требует значительных материальных затрат на лечение и обследование больных [69].

Несмотря на то, что впервые синдром раздраженного кишечника был описан более 100 лет назад, до настоящего времени множество вопросов в отношении этиологии, патогенеза, клинических симптомов и тактики лечения не имеют однозначного ответа.

История изучения клинических симптомов заболевания

Первыми диагностическими критериями СРК служили критерии Маннинга, включавшие следующие шесть симптомов: 1) уменьшение боли после дефекации; 2) появление диареи после возникновения боли; 3) учащение стула при возникновении боли; 4) вздутие живота; 5) выделение слизи с калом; 6) ощущение неполного опорожнения кишечника. Предполагалось, что, основываясь на анализе данных критериев, удастся отифференцировать органические заболевания кишечника от функциональных расстройств. Исследование было выполнено с участием 109 больных, у 32 из которых СРК был диагностирован через 17–26 месяцев. При этом первые четыре симптома встречались у 94% пациентов с СРК и у 48% с органическими заболеваниями. Однако последующими исследованиями была определена достаточно низкая чувствительность указанных критериев — 55% [11].

В 1988 г. в Риме Международной группой по изучению функциональных заболеваний были разработаны новые критерии постановки диагноза, получившие название «Римские критерии СРК», но уже в скором времени в ходе практического применения обнаружились неточности и недостатки «Римских критериев», следствием чего

оказалась тенденция к гипердиагностике синдрома раздраженного кишечника.

В ноябре 1999 г. были приняты новые диагностические критерии СРК — «Римские критерии II». Помимо уточнения и детализации клинических критериев диагноза, особое внимание в них было уделено симптомам исключения функционального расстройства, так называемым симптомам «тревоги» (или «красным флагом»). Однако в предложенных критериях не было представлено развернутого плана обследования больных с СРК и схемы их дифференцированного лечения. Указывалось лишь на необходимость установления диагноза на основании правильной интерпретации клинических симптомов и целесообразность исследования толстой кишки, объем которого, в свою очередь, предлагалось определять в зависимости от пола, возраста больного, характера жалоб и продолжительности заболевания [96].

Клинические симптомы заболевания. Современное состояние проблемы

В принятые в 2006 г. «Римские критерии III» были внесены существенные изменения, касающиеся временных параметров наличия жалоб, трактовки характера нарушений стула (запора и диареи). В зависимости от преобладающих в клинической картине симптомов, согласно разработанным критериям, выделяются следующие формы заболевания: СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), с преобладанием запоров (СРК-З), смешанный вариант и неклассифицируемый (nonsubtyped) вариант (когда клиническая картина не удовлетворяет критериям вышеперечисленных вариантов). Основанием для отнесения пациента к той или иной форме заболевания служит консистенция каловых масс согласно Бристольской шкале [60].

К сожалению, в «Римских критериях III» указано, что «... для больных с типичными клиническими симптомами СРК нужно мало дополнительных методов исследования для подтверждения диагноза заболевания ...». «... правильный диагноз обычно может быть установлен на основании сбора анамнеза и анализа клинической симптоматики с использованием минимума лабораторных и инструментальных исследований ...».

Однако, как показывает практика, при обследовании больных с клиническими симптомами СРК

в 20% случаев устанавливается диагноз органического заболевания (целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника), что заставляет считать СРК не диагнозом «первого визита к врачу», а диагнозом исключения, который можно ставить после проведения полного обследования. Ориентироваться на появление «симптомов тревоги» (анемия, кровь в кале, похудание, лихорадка и др.) означало бы обречь пациента на запоздалое распознавание у него серьезных заболеваний. Положительным моментом, существенно отличающим данные критерии от всех предыдущих, служит наличие в них подробных рекомендаций по лечению больных с СРК [27, 75].

В настоящее время происходит подготовка Римских критериев IV, [30], в которых, возможно, помимо набора клинических симптомов, будет предложен перечень диагностических тестов: тесты на наличие дисахаридазной/лактазной недостаточности, исследование спектра антител к глиадину, токсинов А и В *Clostridia difficile*, проведение колоноскопии с биопсией, водородного дыхательного теста для выявления синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), после выполнения которых можно будет с высокой степенью уверенности диагностировать у пациента функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, диагностические критерии, применимые для однозначной постановки диагноза СРК, пока не разработаны.

История изучения патогенеза заболевания

Первоначально причиной возникновения симптомов при СРК считались нарушения моторики и чувствительности, появляющиеся в отсутствие структурной, органической или известной биохимической патологии у генетически предрасположенных лиц под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды на фоне психоэмоционального стресса или перенесенной кишечной инфекции [5, 17, 18, 20, 44, 50]. Вместе с тем уже в конце прошлого столетия подобная точка зрения подвергалась критике. Так, Д. С. Саркисов [23] писал о том, что диагноз «синдром раздраженной толстой кишки» не чисто функциональный, а имеет свой структурный эквивалент, морфологическую основу. Схожее видение патогенеза СРК приводится в работах ряда исследователей.

Патогенез заболевания.

Современное состояние проблемы

Сегодня действительно найдены структурные нарушения, характерные для пациентов, страдающих СРК. Между тем остается не вполне понятным, определяют ли они тяжесть и характер клинических симптомов.

У таких больных определяется ряд изменений, локализованных на уровне кишечной стенки,

задних рогов спинного мозга, обнаруживаются изменения качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, наличие СИБР. Выявленные нарушения связаны друг с другом, выстраиваясь в логическую цепочку, завершением которой может служить формирование симптомов заболевания.

Изменения кишечного микробиома

В последние годы достаточно широко обсуждается проблема качественного и количественного изменения состава кишечной микрофлоры у пациентов, страдающих СРК. В частности, высказывается предположение об ассоциации СИБР и СРК.

Например, в исследованиях М. Pimentel и соавт. наличие СИБР было выявлено у 84% больных с СРК и у 20% здоровых добровольцев, составивших группу контроля [90, 91]; согласно данным Е. Pyleris и соавт., у больных с подтвержденным диагнозом СРК при исследовании аспирата содержимого нисходящей части двенадцатиперстной кишки СИБР был выявлен в 45,5% случаев, у здоровых добровольцев — в 12,5%. Виды бактерий, содержащихся в дуоденальном содержимом у пациентов с СРК в количестве, большем, чем 10^3 , оказались следующими: *Escherichia coli* — 12,7%, *Enterococcus spp* — 10,9%, другие энтеробактерии — 18,2%; в контрольной группе соответственно 3,1, 6,1 и 6,1% ($p < 0,0001$). Определялась положительная корреляция между длительностью анамнеза СРК и наличием СИБР [92].

Результаты исследований, касающихся изучения качественного состава микрофлоры противоречивы, видимо, ввиду отсутствия адекватного метода изучения микробиома. Однако, несмотря на противоречивость приводимых данных, не вызывает сомнений наличие существенных различий кишечной микрофлоры у больных с СРК и здоровых добровольцев (табл. 1).

Возможные причины изменения кишечного микробиома

Вероятнее всего, изменения микробиома у больных с СРК связаны с такими факторами, как увеличение плотности сигнальных рецепторов, ответственных за взаимодействие организма с бактериальными клетками [35, 42, 49, 86], увеличение кишечной проницаемости за счет уменьшения экспрессии глутаминсинтетазы [68], изменение функции плотных контактов между эпителиальными клетками [9, 32, 66], нарушение всасывания желчных кислот [39, 100] вследствие мутации их транспортера в подвздошной кишке [82] и снижения экспрессии FGF19 (19 фактора роста фибробластов) [98].

В таких условиях условно-патогенные или патогенные бактериальные клетки, несущие факторы адгезии, получают неоспоримое преимущество перед сапрофитными микроорганизмами,

обитающими в просвете кишки, и вступают во взаимодействие с клетками иммунной системы кишечника.

Однако прослеживается взаимосвязь только между изменениями со стороны кишечного микробиома, с одной стороны, и изменениями экспрессии сигнальных рецепторов и кишечной проницаемости, с другой [37, 73]. Вопрос о первичности вышеуказанных изменений остается открытым.

Воспалительные изменения кишечной стенки

Представители условно-патогенной и патогенной микрофлоры, обладающие факторами адгезии и проникающие в лимфоидные фолликулы, запускают каскад иммунных реакций, приводя-

щих к развитию воспаления в кишечной стенке. В публикациях последних лет имеются сообщения о повышении уровня интраэпителиальных лимфоцитов [40, 51, 59, 95], плазматических клеток, лимфоцитов [45, 52, 89], тучных клеток [54] в слизистой оболочке кишечника пациентов, страдающих СРК.

Возможные причины формирования воспалительных изменений в кишечной стенке

При изучении биоптатов кишки и результатов анализа периферической крови получены данные об изменении цитокинового профиля при СРК. В подавляющем большинстве исследований у таких больных определяется повышение экс-

Таблица 1

Изменение состава кишечной микрофлоры у больных с СРК

Авторы	Группа исследования	Метод исследования	Результат
Si J.M. (2004)	СРК (n=25) Контроль (n=19)	Культуральный	↓ Bifidobacterium ↑ Enterobacteriaceae
Malinen E. (2005)	СРК (n=27) Контроль (n=22)	кПЦР	↓ Lactobacillus (СРК-Д) ↑ Veillonella (СРК-З)
Mättö J. (2005)	СРК (n=26) Контроль (n=25)	Культуральный	↑ Coliform bacteria ↑ Аэробы : Анаэробы
Kassinen A. (2007)	СРК (n=24) Контроль (n=23)	ПЦР-ДГГЭ (денатурирующий градиентный гель-электрофорез) 16S рРНК	↓ Collinsella aerofaciens ↓ Cl. cocleatum ↓ Coprococcus eutactus
Kerckhoffs A. (2009)	СРК (n=41) Контроль (n=26)	Флуоресцентная гибридизация кПЦР	↓ Bifidobacterium
Krogus-Kurikka L. (2009)	СРК-Д (n=10) Контроль (n=23)	ГЦ-профиль 16S рРНК	↑ Proteobacteria ↑ Firmicutes ↓ Actinobacteria ↓ Bacteroidetes
Tana C. (2010)	СРК (n=26) Контроль (n=26)	Культуральный кПЦР	↑ Veillonella ↑ Lactobacillus
Carroll I. (2010)	СРК-Д (n=10) Контроль (n=10)	Культуральный кПЦР	↓ Аэробные бактерии ↑ Lactobacillus
Ponnusamy K. (2011)	СРК (n=11) Контроль (n=8)	Культуральный ПЦР-ДГГЭ	↑ Bacteroidetes ↑ Lactobacillus
Rinttila T. (2011)	СРК (n=96) Контроль (n=23)	кПЦР	S. aureus (17%)
Rajilic-Stojanovic M. (2011)	СРК (n=62) Контроль (n=42)	16S рРНК кПЦР	↑ Dorea, Ruminococcus, Clostridium ↓ Bacteroidetes, Bifidobacterium, Faecalibacterium
Parkes G. (2012)	СРК (n=47) Контроль (n=26)	FISH (fluorescence <i>in situ</i> hybridization — флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i>) Конфокальная микроскопия	↑ Dorea, Ruminococcus, Clostridium ↓ Bacteroidetes

прессии провоспалительных и снижение экспрессии противовоспалительных цитокинов в кишечной стенке [1, 29, 35, 73, 93], что может быть ответственным за персистирование воспалительных изменений в ней.

Вместе с тем цитокиновый профиль периферической крови у пациентов с СРК оценивается достаточно противоречиво. Например, приводятся данные о повышении в сыворотке крови уровня ИЛ-1 β [72], ИЛ-8 [48, 94], INF- γ [1], как об увеличенной [25, 26], так и нормальной экспрессии TNF- α [72, 76] и ИЛ-6 [41]. Кроме того, в сыворотке крови у больных с СРК обнаруживался как повышенный [72], так и нормальный уровень противовоспалительного цитокина IL-10 [48, 70, 84, 85]. Противоречивость полученных результатов, вероятнее всего, объясняется преимущественно паракринным влиянием цитокинов и отсутствием корреляции между их экспрессией в кишечной стенке и периферической крови.

Кроме того, поддержанию воспаления в кишечной стенке при СРК может способствовать увеличение количества тучных клеток в слизистой оболочке толстой кишки [31, 47, 80, 89], несущих на своей поверхности рецепторы для IgE и выделяющих при дегрануляции большое количество биологически активных веществ, таких как гепарин, лейкотриены, протеазы, что приводит к активации наивных Т-клеток и дифференцировке их в функциональные эффекторные клетки: CD8 $^{+}$ цитотоксические Т-клетки, CD4 $^{+}$ Т-хелперные клетки (Th1), CD4 $^{+}$ Th2 и регуляторные клетки Th3 [4].

Изменения проведения болевого импульса на уровне задних рогов спинного мозга и формирование центральной и периферической сенситизации

Наличие воспаления трансформируется в электрический сигнал, который проводится по чувствительным нервным волокнам к спинномозговому ганглию, откуда центральные аксоны направляются через задние корешки в задний рог спинного мозга [62].

При продолжительной и интенсивной стимуляции нейроны спинномозгового ганглия и заднего рога спинного мозга становятся гипервозбудимыми, в них появляются участки аномальной активности. Возникающие процессы приводят к появлению антидромной, т.е. направленной от спинного мозга к ноцицепторам, стимуляции, нарушению аксоплазматического транспорта трофических веществ (*аксоплазматический транспорт — движение цитоплазматических органелл в нейроне между клеточным телом и синаптическим окончанием*), выделению в нервных окончаниях субстанции P, выполняющей функцию нейротрансмиттера, и кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), которые значительно усиливают и поддерживают периферическую болевую стимуляцию [16].

В синапсах на уровне заднего рога спинного мозга передача информации осуществляется при помощи таких нейротрансмиттеров, как глутамат, аспартат, *аденозинтрифосфат* (АТФ), двуокись азота, субстанция P [63]. Медиатор, выделяющийся из окончания нервного волокна, действует не на всю клеточную мембрану, а на те ее участки, в которые встроены рецепторы, воспринимающие только данный медиатор. В каждом нервном окончании, а также на мембране эффекторной клетки находится большое количество разнообразных рецепторов. Взаимодействие медиатора и рецептора вызывает возникновение в постсинаптической мембране локальных ионных токов. При достижении определенной силы ионные токи генерируют в клетке электрический импульс, который, распространяясь по аксону, приводит в действие цепочку клеток, участвующих в передаче сигнала.

Во многих синапсах эффективность взаимодействия медиатора и рецептора не является величиной постоянной и зависит от ряда обстоятельств, что и дает право говорить о таком явлении, как синаптическая пластичность [3]. Формирование синаптической пластичности на уровне синапсов задних рогов спинного мозга приводит к повышению возбудимости центральных ноцицептивных структур мозга — центральной сенситизации. Клинически данное состояние выражается в усилении первичной гипералгезии и аллодинии, появлении зон вторичной гипералгезии, распространяющихся шире зоны повреждения ткани [13]. В структурах *центральной нервной системы* (ЦНС) — спинном мозге, ядрах таламуса, коре больших полушарий возникают при этом очаги патологической электрической активности. Их главное свойство заключается в возможности спонтанной активности и наличии функциональной связи с областью первичного поражения.

Возможные причины изменений проведения болевого импульса на уровне задних рогов спинного мозга и формирования центральной и периферической сенситизации

Усиленная стимуляция синаптического входа приводит к увеличению амплитуды суммарного постсинаптического ответа, так называемому феномену *длительного потенцирования* (ДП), который сохраняется в течение десятков минут и часов, а при специальных условиях — дней, недель и даже месяцев [36]. Ключевым моментом развития ДП служит вход в клетку ионов Ca $^{++}$, приводящий к запуску различных Ca-зависимых процессов. Наиболее изученный, хотя и не единственный, путь поступления Ca $^{++}$ в клетку — это его вход через ионные каналы, связанные с NMDA-рецепторами (*NMDA-рецепторы — ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат — NMDA*).

В начале процесса деполяризации ведущую роль играют каналы, связанные с глутаматным рецептором, агонистом которого служит альфа-амино-3-гидрокси-метил-изоксазол-4-пропионовая кислота (АМПА), а затем, при достижении определенного уровня деполяризации, активируются NMDA-рецепторы [83].

Структурно NMDA-рецептор представляет собой гетеромер двух субъединиц — NR1 и NR2. Каждый рецептор состоит из 2–3 субъединиц NR1 и 2 субъединиц NR2. Разнообразие аллельных форм гена, кодирующего субъединицу NR2, а также различное количество этих субъединиц в одном рецепторе определяют многообразие форм этого типа рецепторов. В каждом NMDA-рецепторе находится несколько связывающих участков, в том числе для глутамата, глицина, гистамина, полиаминов и т.д. Рецептор может активироваться только в том случае, если глутамат свяжется с обеими субъединицами NR2, а глицин с двумя субъединицами NR1.

После того как происходит связывание агонистов с глутаматными и глициновыми участками, а также деполяризация постсинаптической мембраны, на которой находится рецептор, становится возможным открытие неселективного ионного канала, в неактивной форме закрытого ионом магния. Открытие канала ведет к увеличению концентрации внутриклеточного Ca^{++} , поступающего по градиенту концентрации. Вхождение Ca^{++} в клетку приводит к активации кальций-зависимых ферментов — киназ, фосфатаз и протеаз, которые фосфорилируют и дефосфорилируют мембранные и цитоскелетные белки, тем самым изменяя их конформацию и функциональные свойства. С этими реакциями связан начальный период ДП (до 3 часов). Более поздняя фаза ДП (свыше 3 часов) связана с активацией белкового синтеза. Данная фаза развивается при достаточно интенсивной, периодически повторяющейся стимуляции, когда входящий Ca^{++} способен стимулировать аденилатциклазу с последующей активацией цАМФ-зависимой протеинкиназы А, которая, в свою очередь, фосфорилирует один из факторов транскрипции генов и тем самым активирует синтез нового белка.

Считается, что указанные молекулярные последовательности обеспечивают перестройку структуры синапса и закрепляют его состояние, при котором продолжительность и сила исходящего импульса значительно превосходят силу и продолжительность входящего [36]. Кроме того, при избыточном поступлении Ca^{++} внутрь клетки, активируется фермент NO-синтаза и происходит образование оксида азота, который, диффундируя обратно в пресинаптическое пространство, проникает в пресинаптическую мембрану рецептора и обуславливает, *во-первых*, опосредованное ингибирование ее калиевых каналов, тем

самым вызывая снижение чувствительности к действию эндогенных опиатов и уменьшение влияния опиоидергической антиноцицептивной системы, а, *во-вторых*, стимулирует высвобождение субстанции Р. Последняя связывается со специфическими NK1-рецепторами, активация которых ведет к усилению продукции c-fos — онкогенного протеина, признанного в настоящее время маркером патологической боли. C-fos-протеин облегчает проведение болевого импульса и его распространение в высшие отделы ЦНС (таламус), способствует значительному расширению болевого ощущения за пределы локализации первоначального периферического поражения [38].

Поводом для повышенной активности NMDA-рецепторов может служить либо избыточная их стимуляция, либо устойчивые изменения на рецепторном или пострецепторном уровне. К избыточной стимуляции могут приводить повышение пресинаптического высвобождения эндогенных агонистов (глутамата, аспартата); нарушение обратного захвата и/или деградации медиатора, поступление в организм экзогенных агонистов (например, алиментарных ядов, содержащихся в семенах некоторых растений, морских моллюсках), нарушение баланса эндогенных агонистов и антагонистов. Изменения на рецепторном или пострецепторном уровнях включают в себя повышение аффинности и/или внутренней активности агонистов и коагонистов, снижение аффинности эндогенных антагонистов.

У пациентов, страдающих функциональными расстройствами, повышенная активность ноцицепторов в условиях периферической сенситизации ведет к усилению потока импульсов в ЦНС. В условиях длительной стимуляции в ЦНС возникает целый комплекс гипервозбудимых нейронов, которые становятся источником импульсов, активирующих ретикулярную фармацию, ядра таламуса, лимбическую систему, кору головного мозга [13].

Эмоциональные нарушения

Еще в конце 19 века Wiliam Osler отметил, что многие пациенты, страдающие «слизистым колитом», истеричны, эгоцентричны и ипохондричны [88]. Согласно данным, приводимым в современной литературе, сопутствующие тревожные, депрессивные, ипохондрические расстройства наблюдаются у 75–100% больных с СРК [19, 44], однако их природа остается недостаточно ясной.

Имеются также и практически противоположные сообщения о том, что распространенность тревоги, параноидных идей, депрессии, обсессивно-компульсивных нарушений у рассматриваемой категории пациентов лишь незначительно превышает таковую в популяции лиц, не страдающих СРК [74].

Возможные причины эмоциональных нарушений

В исследовании, результаты которого были опубликованы в 2012 г. [65], приводятся данные, что длительно протекающие кишечные нарушения сами по себе способны повышать уровень тревоги и депрессии. Кроме того, С. Maddock и соавт. предположили, что усиление экспрессии провоспалительных цитокинов может способствовать развитию депрессии [77], согласно многочисленным наблюдениям, у пациентов с диагностированной депрессией определяется повышение уровня ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ТНФ- α и соотношение INF- γ /ИЛ-4 в сыворотке крови [43, 46, 78, 81, 87].

Однако, вероятнее всего, повышение экспрессии провоспалительных цитокинов у пациентов с СРК обусловлено совокупностью причин — наличием воспаления в кишечной стенке и непосредственно эмоциональным расстройством.

В модуляции иммунного ответа известна роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В ответ на действие патогенов макрофаги и лимфоциты экспрессируют про- и противовоспалительные цитокины, которые способны проникать в головной мозг через гематоэнцефалический барьер [97], стимулируя секрецию *кортикотропин-рилизинг-гормона* (кортиколиберин, CRH) в нейросекреторных нейронах гипоталамуса. В свою очередь, CRH стимулирует секрецию *адренокортикотропного гормона* (АКТГ) в гипофизе, что приводит к стимуляции секреции глюкокортикоидных гормонов в коре надпочечников. Последние — при их повышенной выработке — способны тормозить секрецию ИЛ-1 в макрофагах и тем самым угнетать иммунный ответ в случае его избыточности. Таким образом работают механизмы отрицательной обратной связи, в которых роль триггера выполняет иммунный пептид, а функцию исполнителя — нейрогормон гипоталамуса и гормоны эндокринной системы [33].

В результате длительного эмоционального напряжения под влиянием, например, перенесенного стресса [79], наличия депрессивного и/или тревожного расстройства отмечается нарушение механизма обратной связи кортикотропин-рилизинг-гормон — АКТГ — кортизол. Подавление глюкокортикоидного ингибирования провоспалительных цитокинов приводит к активации периферических провоспалительных процессов [84].

Кроме того, возможно, активация компонентов лимбической системы в условиях сформированной синаптической пластичности на уровне синапсов задних рогов спинного мозга также может вызывать эмоциональные расстройства.

Следовательно, судить о первичности или вторичности возникновения эмоциональных нарушений по отношению к кишечным симптомам не представляется возможным.

Личностные особенности больных с СРК

Результатом многолетнего изучения патогенеза СРК стало признание в том числе значительной роли личностных особенностей и своеобразия восприятия собственного тела у таких пациентов. Детальный анализ позволил выявить у больных, страдающих СРК, наличие характерологических особенностей, способствующих, например, субъективному искажению ощущения боли.

К личностным особенностям, предрасполагающим к развитию симптомов СРК, относятся неспособность отличать физическую боль и эмоциональные переживания, трудности в словесной формулировке своих ощущений, тенденция к переносу эмоционального стресса в соматические симптомы (соматизация) [21, 101].

В работе А.А. Курбатовой на основании проведенного тестирования при помощи *Индивидуального типологического опросника* (ИТО) [24] приведены доказательства того, что профиль личности пациентов, страдающих СРК, отличался от нормальной конфигурации по таким показателям, как интроверсия, сенситивность, тревожность и лабильность, однако при сравнении между собой групп больных с СРК с диареей и запором статистически значимых различий между группами не определялось.

В другом исследовании пациенты были протестированы также по критерию «классификации ощущений» [22]. Оказалось, что для описания своего болезненного состояния пациенты использовали значительно больше слов, относящихся к языку не телесных ощущений, а к сфере эмоциональных состояний («бесчувствие», «возбуждение», «предчувствие», «грусть» и т. п.). Больные, не сомневаясь, выбирали даже те слова, которые по своему прямому смыслу не подходили для передачи плохого самочувствия («легкость», «приятный», «ласкающий», «вкусный», «удовольствие», «блаженствовать»), что свидетельствовало о неспособности отличать физическую боль и эмоциональные переживания.

Типы личностной организации

Долгое время психиатрами и психологами применялась стандартная схема оценки психического состояния пациента, в соответствии с которой лиц, более или менее согласных с другими относительно того, что представляет собой реальность, можно отнести к группе здоровых, или нормальных. Тех же, кто уклонялся от ответа на этот вопрос, либо давал разрозненные противоречивые сведения о реальности, следовало отнести к группе больных. При этом люди с фобиями, навязчивыми мыслями или действиями рассматривались как пациенты, имеющие определенные психологические трудности (невротический тип). Лица с галлюцинациями, иллюзиями и нарушениями

мышления считались больными (психотический тип).

В настоящее время рассматриваются три типа личностной организации — невротический, пограничный и психотический. Отличаются они по таким параметрам, как степень интеграции идентичности, типы привычных защитных механизмов и способность к тестированию реальности [12].

Идентичность — набор характеристик, отличающих данного человека от других людей.

Социальная идентичность — результат осознания себя, своей принадлежности к определенной группе (группам) с принятием типичных для этой группы (групп) черт.

Интеграция идентичности — осознание наличия и разрешение конфликта между важными социальными идентичностями [12].

Защитный механизм (психологическая защита) — неосознаваемый психический процесс, направленный на минимизацию отрицательных переживаний [55]. Отрицательные переживания могут быть связаны как с внутренними ощущениями, так и с внешней реальностью. Защитные механизмы по степени «примитивности» принято подразделять на уровни в зависимости от того, насколько сильно их применение мешает индивиду адекватно воспринимать реальность [12].

Тестирование реальности можно определить как способность различать внутренние переживания от внешнего источника восприятия и стимуляции, а также как способность оценивать свои аффекты, поведение и мысли с точки зрения социальных норм обычного человека [12].

В табл. 2 суммированы различия между разными организациями личности по трем ключевым критериям — степени интеграции идентичности, преобладанию тех или иных механизмов психологической защиты и по способности к тестированию реальности.

Таким образом, пограничный тип личности занимает промежуточное положение между невротическим и психотическим типами личностной организации. Данный тип личности с присущими таким индивидам эмоциональными нарушениями характерен для подавляющего большинства (но не для всех) пациентов, страдающих функциональными расстройствами, в том числе СРК [22].

Возможно, что на влияние структурно-морфологических элементов, безусловно занимающих важное место в патогенезе функциональных заболеваний, наслаиваются психологические и психические составляющие заболевания, которые перекрывают первичную органическую симптоматику и на протяжении многих лет оказываются неразрешимым препятствием в целостной оценке взаимоотношений больной личности и больных органов.

Различия в патогенезе отдельных клинических вариантов течения СРК

До настоящего времени остается открытым также вопрос о том, существуют ли отличия в патогенезе различных клинических форм СРК.

Согласно результатам опубликованных исследований, у пациентов с преобладанием в клинической картине диареи чаще, чем у больных с другими вариантами заболевания, определяются признаки воспаления (84%) и атрофии (74%) слизистой оболочки дистальных отделов толстой кишки, гиперплазия и гиперфункция апудоцитов, серотонин-, мелатонин-, ВИП-продуцирующих и тучных клеток [58], повышение степени проницаемости эпителиального слоя (сравнимое с таковой у пациентов с язвенным колитом в стадии ремиссии) [56]. V.S. Chadwick и соавт. в исследовании, выполненном в 2002 г., выявили достоверное повышение содержания СДЗ+ лимфоцитов у пациентов с СРК с диареей по сравнению с констипационным вариантом СРК [40].

Как известно, вариант с диареей встречается чаще у больных с постинфекционным СРК (70%), чем у остальных пациентов, страдающих данным заболеванием (40%) [34]. Некоторыми авторами наблюдалась достоверно более высокая экспрессия мРНК ИЛ-1 β в слизистой оболочке подвздошной кишки и ректосигмоидного отдела у больных с постинфекционным СРК по сравнению с лицами, у которых заболевание развилось вследствие других причин [64, 99]. Кроме того, при СРК с диареей отмечались значительно более высокие уровни цитокинов ТНФ- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в периферической крови. В публикации T. Liebrechts и соавт. приводятся данные о том, что у больных с СРК с диареей в целом определяется достоверно более высокое содержание провоспалительных цитокинов в крови по сравнению с пациентами, у которых заболевание протекает с преобладанием запоров [72].

Были обнаружены также различия в личностных характеристиках пациентов с СРК с преобладанием диареи и запоров.

Д. А. Бескова выявила различное восприятие образа собственного тела у пациентов с разными вариантами течения СРК. Больные с СРК-З характеризовались относительно интегрированным, целостным образом тела, дифференцированностью телесного опыта. При этом образ своего тела был негативно эмоционально окрашен, телесность воспринималась как постоянный источник дискомфорта, требующий внимания. Пациенты были ориентированы в большей степени вовнутрь, чем вовне, фиксированы на своих интрацептивных ощущениях. У больных с СРК-Д образ тела был недостаточно интегрирован, телесные ощущения мало дифференцированы, эмоциональная сфера характеризовалась

Таблица 2

Особенности личностной организации (по: О. Ф. Кернберг, 2000 г.) [6]

Критерии	Невротическая организация	Пограничная организация	Психотическая организация
Интеграция идентичности	Четкое различие между собственной личностью и личностями других людей		
		Противоречащие друг другу аспекты собственной личности и личностей других людей ограничивают интергацию идентичности	
	Образ своего Я и образ других людей интегрированы в единую концепцию		Нет четкого разделения образа своего Я и образа других людей
Защитный механизм	Применяемые психологические защиты — зрелые (вытеснение, рационализация и др.), хотя могут быть актуализированы и более примитивные защитные механизмы (отрицание, изоляция и др.)		
		Защитные механизмы — примитивны — уход в фантазии, отрицание, обесценивание и др.	
	Защитные механизмы позволяют пациенту справляться со стрессовыми ситуациями. Обсуждение механизмов психологической защиты с психиатром улучшает состояние больного		
		Защитные механизмы позволяют пациенту дифференцировать себя от других людей. Обсуждение механизмов психологической защиты с психиатром ухудшает состояние больного	
Тестирование реальности	Тестирование реальности не нарушено		
		Искажение реальности и чувства реальности	
			Тестирование реальности нарушено

лабильностью, повышенной готовностью к формированию тревожных реакций. Эти лица были в большей степени, чем в предыдущей группе, ориентированы вовне, меньше фиксированы на внутреннем мире телесных ощущений [2]. Сходные наблюдения продемонстрированы Е. М. Eriksson и соавт. [53].

В ряде работ приводятся также данные о различии эмоциональных нарушений у пациентов с СРК с преобладанием диареи и запоров: в первом случае преобладает тревожно-фобический синдром, тогда как во втором в большей степени характерны ипохондрические и депрессивные нарушения [6]. В целом у больных с СРК с диареей отмечается меньшая выраженность эмоциональных нарушений [28].

В исследовании С. Белхушет оценивались особенности ноцицептивного флексорного рефлекса у пациентов с разными вариантами течения СРК и их личностные особенности. Было высказано предположение, что при СРК с преобладанием диареи психопатологическая симптоматика соответствует невротическому уровню и нельзя исключить ее вторичной природы. Клиническую форму с преобладанием запоров можно было расценить как соматоформное заболевание, психопатологические изменения при котором первичны [1]. В другом исследовании (Юрманова Е. Н.) при анализе пациентов с непрерывно рецидиви-

рующей формой болезни (симптомы СРК сохранялись более 32 нед за последний год) было отмечено, что в число этих лиц вошли как больные с тяжелыми эмоциональными нарушениями, так и пациенты с диарейным вариантом СРК, причем названные группы практически не пересекались между собой [28].

Таким образом, на основании приведенных в литературе данных можно сделать предположение о том, что, по крайней мере, у части больных с СРК с диареей патогенез заболевания отличается от такового у пациентов с другими вариантами течения болезни.

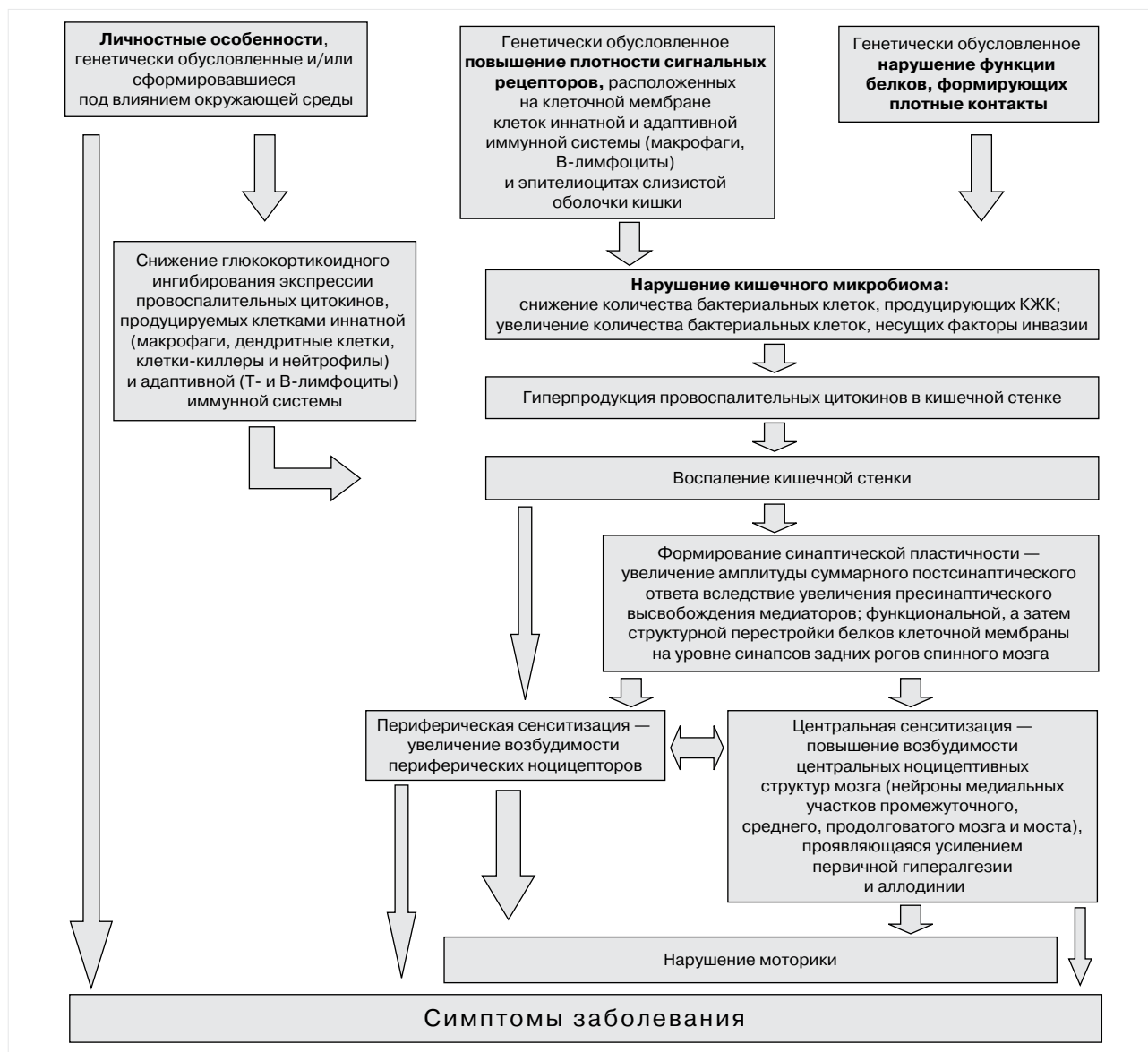
В целом современная схема патогенеза синдрома раздраженного кишечника может быть представлена следующим образом (см. рисунок).

Заключение

Несмотря на достаточно долгую историю изучения синдрома раздраженного кишечника, ряд принципиально важных вопросов не находят ответа.

Не вполне понятной остается этиология развития СРК. Возможно, первопричина формирования симптомов кроется в наличии у таких больных определенных аллелей генов, ответственных за активность и/или структуру белков, формирующих плотные контакты между эпителиоцитами,

Современная схема патогенеза СРК



сигнальные рецепторы или опосредованно определяющих склонность к эмоциональным расстройствам. Однако как совокупность генов, так и характер изменения нуклеотидной последовательности в них пока не определены.

Патогенез заболевания представляется изученным в целом (см. схему), но не в деталях. Так, например, не в полной мере исследован такой ключевой фактор патогенеза, как кишечный микробиом. Кроме того, недостаточно ясной остается степень участия каждого из основных механизмов формирования симптомов в клиническую картину заболевания у конкретного пациента.

Изучение клинических проявлений СРК как отдельными исследователями, так и объединенными рабочими группами не привело, к сожалению, к созданию четких диагностических критериев в силу не только объективных причин (частое,

до 87%, сочетание различных функциональных расстройств), но и из-за возможной идентичности жалоб у пациентов, страдающих СРК, клостридиальной инфекцией, микроскопическим колитом, целиакией.

Вследствие вышеперечисленных причин (недостаточная изученность этиологии, патогенеза, специфичности клинических проявлений) эффективность лечения данной категории больных остается довольно низкой, что служит обоснованием для дальнейшего исследования у пациентов с СРК групп препаратов, обладающих противовоспалительной активностью (пробиотики, препараты 5-АСК), а также регулирующих моторику и висцеральную гиперчувствительность на протяжении всего ЖКТ (агонисты периферических опиоидных рецепторов).

Список литературы

1. *Белхушет С.* Роль психоvegetативных и нейрофизиологических факторов в формировании боли при синдроме раздраженного кишечника: Дис. канд. мед. наук. М., 2007.
1. *Belkhushet S.* The role of psychovegetative and neurophysiologic factors in development of pain at irritable bowel syndrome: MD degree thesis. M., 2007.
2. *Бескова Д.А.* Клинико-психологические характеристики внешней и внутренней границ телесности (на модели соматоформных расстройств): Дис. канд. мед. наук. М., 2006.
2. *Beskova D.A.* Clinical and psychological characteristics of external and internal borders of embodiment (according to somatoform disorders model): MD degree thesis. M., 2006.
3. *Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э.* Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. СПб: Невский диалект, 2000; *Скребицкий В.Г.* Синаптическая пластичность как проблема нейрофизиологии. Вестник РФФИ 2004; 4:65-81.
3. *Bespalov A.Yu., Zvartau E.E.* Neuropsychopharmacology of NMDA-receptor antagonists. SPb: Nevsky dialekt, 2000; *Skrebitsky V.G.* Synaptic plasticity as an issue of neurophysiology. Vestnik RFFI 2004; 4:65-81.
4. *Ивашкин В.Т.* Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2008; 18(4):4-14.
4. *Ivashkin V.T.* Main concepts and positions of fundamental immunology. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2008; 18(4):4-14.
5. *Ивашкин В.Т.* Синдром раздраженной кишки: Практическое руководство для врачей. М.: РГА, 1999:28 с.
5. *Ivashkin V.T.* Irritable bowel syndrome: manual for physicians. M.: RGA, 1999:28 p.
6. *Кернберг О.Ф.* Тяжелые личностные расстройства. Стратегии психотерапии. Пер. с англ. *М.И. Завалова* / Под ред. *М.Н. Тимофеевой*. М.: Независимая фирма «Класс», 2000.
6. *Kernberg O.F.* Severe Personality Disorders: Psychotherapeutic Strategies. English transl. *M.I. Zavalov* / Ed. *M.N. Timofeyeva*. M.: independent company «Klass», 2000.
7. *Колесников Д.Б.* Синдром раздраженной толстой кишки (психосоматические соотношения типология, терапия): Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2000.
7. *Kolesnikov D.B.* Irritable bowel syndrome (psychosomatic interrelation, typology, treatment): Author's abstract MD degree thesis. M., 2000.
8. *Крыжановский Г.Н.* Дизрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов. М.: Медицина, 2002.
8. *Kryzhanovsky G.N.* Dysregulation disorders: Manual for doctors and biologists. M.: Medicine, 2002.
9. *Курбатова А.А.* Патогенетическое и клиническое значение системы цитокинов и клаудинов у больных с синдромом раздраженного кишечника: Дис. канд. мед. наук. М., 2013.
9. *Kurbatova A.A.* Pathogenic and clinical value of cytokine and claudin system in patients with irritable bowel syndrome: MD degree thesis. M., 2013.
10. *Маев И.В., Бардеништейн Л.М., Антоненко О.М.* и др. Психосоматические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта. Клин мед 2002; 80(11):8-13.
10. *Mayev I.V., Bardenshteyn L.M., Antonenko O.M.* et al. Psychosomatic aspects of gastro-intestinal diseases. Klin med 2002; 80(11):8-13.
11. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В.* Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника. М., 2013.
11. *Mayev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Cheryomushkin S.V.* Evolution of irritable bowel syndrome concepts. M., 2013.
12. *Мак-Вильямс Нэнси.* Психоаналитическая диагностика: Понимание структуры личности в клиническом процессе. М.: «Класс», 1998. - 480 с.
12. *McWilliams Nancy.* Psychoanalytic diagnosis: understanding personality structure in the clinical process. M.: «Klass», 1998. - 480 p.
13. *Микляева А.В., Румянцев П.В.* Социальная идентичность личности: содержание, структура, механизмы формирования: Монография. СПб: Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена, 2008:8-47.
13. *Miklyayeva A.V., Rumyantseva P.V.* Social identity of personality: contents, pattern, mechanisms of development: Monograph. SPb: Publishing house A.I. Gertsen RGPU, 2008:8-47.
14. *Новиков А.В., Яхно Н.Н.* Невропатическая боль, патофизиологические механизмы и принципы терапии. Рус мед журн 2001; 9(7-8):318-27.
14. *Novikov A.V., Yakhno N.N.* Neuropathic pain, pathophysiological mechanisms and principles of treatment. Rus med zhurn 2001; 9(7-8):318-27.
15. *Осадчук А.М., Балашов А.В.* Прогностические критерии клинических форм синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2008; 18(5):61.
15. *Osadchuk A.M., Balashov A.V.* Prognostic criteria of clinical forms of irritable bowel syndrome. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2008; 18(5):61.
16. *Павленко С.С.* Эпидемиология боли. Неврол журн 1999; 4(1):41.
16. *Pavlenko S.S.* Pain epidemiology. Nevrol zhurn 1999; 4(1):41.
17. *Парфенов А.И.* Синдром раздраженного кишечника: стандарты диагностики и лечения. Consilium medicum 2005; 5(3):25-7.
17. *Parfenov A.I.* Irritable bowel syndrome: standards of diagnostics and treatment. Consilium medicum 2005; 5(3):25-7.
18. *Парфенов А.И., Ручкина И.Н.* Синдром раздраженного кишечника. Мед вестник 2006; 16:359.
18. *Parfenov A.I., Ruchkina I.N.* Irritable bowel syndrome. Med vestnik 2006; 16:359.
19. *Полуэктова Е.А.* Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника: Дис. канд. мед. наук. М., 2002.
19. *Poluektova Ye.A.* Features of pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of irritable bowel syndrome: MD degree thesis. M., 2002.
20. *Полуэктова Е.А.* Синдром раздраженного кишечника (СРК) - от патогенеза к лечению. Южно-Рос мед журн 2004; 4:56-62.
20. *Poluektova Ye.A.* Irritable bowel syndrome (IBS) - from pathogenesis to treatment. Yuzhno-Ros med zhurn 2004; 4:56-62.
21. *Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т., Юрманова Е.Н., Белхушет С., Бескова Д.А.* Возможности улучшения результатов лечения больных с синдромом раздраженного кишечника. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2006; 3:29-37.
21. *Poluektova Ye.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T., Yurmanova Ye.N., Belkhushet S., Beskova D.A.* Options of improvement of treatment results of patients with irritable bowel syndrome. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2006; 3:29-37.
22. *Рупчев Г.Е.* Психологическая структура внутреннего телесного опыта при соматизации (На модели соматоформных расстройств): Дис. канд. психол. наук. М., 2001.
22. *Rupchev G.E.* Psychological pattern of internal somatic experience at somatization (according to somatoform disorders model): PsyD degree thesis. M., 2001.
23. *Саркисов Д.С.* Следует, наконец, отказаться от понятий «функциональная болезнь», «функциональная патология» (По поводу статьи А.М. Ногаллера «Следует ли клиницистам отказаться от понятий функциональной патологии?»). Клин мед 1998; 3:64-7.
23. *Sarkisov D.S.* It is necessary to reject the concept of «functional disease», «functional pathology», at last. (on: A.M. Nogaller «Should clinicians to decline the concepts of functional pathology?»). Klin med 1998; 3:64-7.
24. *Собчик Л.Н.* Введение в психологию индивидуальности. М.: ИПП-ИСП, 2000:44-55.

24. *Sobchik L.N.* Introduction to psychology of personality. М.: IPP-ISP, 2000:44-55.
25. *Хайтов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология. Нормы и патология. М.: Медицина, 2010.
25. *Khaitov R.M., Ignatyeva G.A., Sidorovich I.G.* Immunology. Health and disease. М.: Medicine, 2010.
26. *Царегородцева Т.М., Серова Т.И., Ильченко Л.Ю. и др.* Прогностическое значение цитокинов при хронических заболеваниях органов пищеварения. Мед иммунология 2002; 4(2):167.
26. *Tsaregorodtseva T.M., Serova T.I., Il'chenko L.Yu.* et al. Prognostic role of cytokines at chronic digestive diseases. Med. immunologia 2002; 4(2):167.
27. *Шептулин А.А.* Римские критерии-III синдрома раздраженного кишечника: что мы ожидали и что мы увидели? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт 2007; 17(2):63-8.
27. *Sheptulin A.A.* Rome-III criteria of irritable bowel syndrome: what did we expect and what have we seen? Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2007; 17(2):63-8.
28. *Юрманова Е.Н.* Отдаленные результаты лечения и прогноз пациентов с синдромом раздраженного кишечника: Дис. канд. мед. наук. М., 2007.
28. *Yurmanova Ye.N.* The remote results of treatment and prognosis at irritable bowel syndrome: MD degree thesis. М., 2007.
29. *Andoh A., Ogawa A., Bamba S., et al.* Interaction between interleukin-17-producing CD4+ T cells and colonic subepithelial myofibroblasts: what are they doing in mucosal inflammation? J Gastroenterol 2007; 42:29-33.
30. *Ballou SK, Keefer L.* Multicultural considerations in the diagnosis and management of irritable bowel syndrome: a selective summary. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013; 25:1127-33.
31. *Barbara J., Stanghellini V., de Giorgio R., et al.* Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlates with abdominal pain in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2004; 126:693-702.
32. *Bertiaux-Vandaele N., Youmba S.B., Belmonte L., et al.* The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. Am. J. Gastroenterol. 2011; 106:2165-73.
33. *Besedovsky H., del Rey A., Sorkin E., et al.* Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. Science 1986; 233:652-4.
34. *Bhuiyan M., Majumder T., Raihan A.* Histopathological alteration in post-infectious irritable bowel syndrome (PI – IBS) in a group of Bangladeshi population: a prospective observational study. Gut 2009; 58:182.
35. *Blanco P., Palucka A.K., Pascual V., et al.* Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases. Cytokine Growth Factor Rev 2008; 19(1):41-52.
36. *Bliss T.V.P., Lomo T.* Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol 1973; 334:475-91.
37. *Brint E.K., et al.* Differential expression of toll-like receptors in patients with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2011; 106:329-36.
38. *Brookoff D.* State medical boards and pain management: Commentary. J Pain Symptom Management 1998; 15(6):381-2.
39. *Camilleri M., et al.* Measurement of serum 7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one (or7alphaC4), a surrogate test for bile acid malabsorption in health, ileal disease and irritable bowel syndrome using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Neurogastroenterol Motil 2009; 21:734-43.
40. *Chadwick V.S., Chen W., Shu D., et al.* Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2002; 122(7):1778-83.
41. *Chang F., Ching-Liang L., Chih-Yen C., et al.* Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22:2266-72.
42. *Clarke G., McKernan D.P., et al.* A Distinct profile of tryptophan metabolism along the kynurenine pathway downstream of toll-like receptor activation in irritable bowel syndrome. Front Pharmacol 2012; 3:90.
43. *Connor T.J., Leonard B.E.* Depression, stress and immunological activation: The role of cytokines in depressive disorders. Life Sciences 2000; 62:583-606.
44. *Creed F.* Relationship between IBS and psychiatric disorder. In: Irritable bowel syndrome / Eds. M. Camilleri, R.C. Spiller, 2002:45-54.
45. *Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A.M., Santini D., Cogliandro R.F., de Giorgio R., Stanghellini V., Corinaldesi R., Barbara G.* Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. Am J Gastroenterol. 2009;104:392-400.
46. *Dantzer R.* Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? Brain Behavior Immunity 2001; 15:7-24.
47. *De Giorgio R., Accarino A., Azpiroz F., et al.* Mast cell neuromuscular involvement in patients with severe gastrointestinal dysmotility (SGID). Gut 2007; 56:A18.
48. *Dinan T.G., Quigley E.M., Ahmed S.M., et al.* Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? Gastroenterology 2006; 130(2):304-11.
49. *Drugosz A., Lindberg G.* The expression of toll-like receptor 4 in colon mucosa is up-regulated in irritable bowel syndrome as it is in inflammatory bowel disease. Gut 2010; 59:A31.
50. *Drossman D.A.* Integrated approach to irritable bowel syndrome. World Gastroenterol News 2004; 9(Iss. 1):11-2.
51. *Dunlop S.P., Jenkins D., Neal K.R., Spiller R.C.* Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. Gastroenterology 2003; 125(6):1651-9.
52. *Duran F.G., Castellano V., Ciriza C., et al.* Relationship between irritable bowel syndrome and colonic inflammation. Gut 2008; 57: A 377.
53. *Eriksson E.M., Andren K.I., Eriksson H.T., et al.* Irritable bowel syndrome subtypes differ in body awareness, psychological symptoms and biochemical stress markers. World J Gastroenterol 2008; 14(31):4889-96.
54. *Foley S.J., Singh G., Lau L.C., Walls A.F., et al.* Depressed serotonin transporter in platelets of patients with IBS and diarrhea (IBS-D) and coeliac disease: a biomarker a low grade inflammation in duodenal biopsies. Gut 2008; 57: A 97.
55. *Freud S.* 55 The neuropsychoses of defence standart edition (SE), Vol. 3. London: Hogart press, 1894.
56. *Gecse K., Roka R., Sera E., Rosztoczy A., et al.* Gut permeability in patients with irritable bowel syndrome and inactive ulcerative colitis. Gut 2009; 58: A 178.
57. *Gonzales Gamarra R.G., Ruiz Sánchez J.G., León Jiménez F., Cubas Benavides F., Díaz Vélez C.* Prevalence of irritable bowel syndrome in the adult population of the city of Chiclayo in 2011. Rev Gastroenterol Peru 2012; 32:381-6.
58. *Goral V., Kucukoner M., Buyukbayram H.* Mast cells count and serum cytokine levels in patients with irritable bowel syndrome. Hepatogastroenterology 2010; 57(101):751-4.
59. *Guilarte M., Santos J., de Torres I., et al.* Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. Gut 2007; 56(2):203-9.
60. *Guilera M., Balboa A., Mearin F.* Bowel habit subtypes and temporal patterns in irritable bowel syndrome: systematic review. Am J Gastroenterol 2005; 100:1174-84.
61. *Gwee K.A., Lu C.L., Ghoshal U.C.* Epidemiology of irritable bowel syndrome in Asia: something old, something new, something borrowed. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24:1601-7.
62. *Howard Mertz* altered CNS processing of visceral pain in IBS in irritable bowel syndrome. Diagnoses and treatment / Eds. M. Camilleri, R.C. Spiller, 2002.

63. *Ihan A.* Introduction in modern immunology relevance for neuropsychiatry. *Acta Neuropsychiatria* 2008; 20:1-2.
64. *Khan I., Collins S.M.* Is there an inflammatory basis for a subset of patients presenting with diarrhoea in the irritable bowel syndrome? *Gastroenterology* 1994; 105:A523.
65. *Koloski N.A., et al.* The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut* 2012; 61:1284-90.
66. *Kong W.M., Gong J., Dong L., Xu J.R.* Changes of tight junction claudin-1,-3,-4 protein expression in the intestinal mucosa in patients with irritable bowel syndrome. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2007; 27(9):1345-7.
67. *Krogsgaard L.R., Engsbro A.L., Bytzer P.* The epidemiology of irritable bowel syndrome in Denmark. A population-based survey in adults ≤ 50 years of age. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48:523-9.
68. *Labow B.I., Souba W.W.* Glutamine. *World J Surg* 2000; 24(12):1503-13.
69. *Lee B.J., Bak Y.T.* Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17(3):252-66.
70. *Lee H.J., Lee S.Y., Choi J.E., et al.* G protein beta3 subunit, interleukin-10, and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in Koreans with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22(7):758-63.
71. *Lee Y.Y., Waid A., Tan H.J., Chua A.S., Whitehead W.E.* Rome III survey of irritable bowel syndrome among ethnic Malays. *World J Gastroenterol* 2012; 18:6475-80; discussion p. 6479.
72. *Liebregts T., Adam B., Bredack C., Röth A., Heinzel S., Lester S., Downie-Doyle S., Smith E., Drew P., Talley N.J., et al.* Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132:913-20.
73. *Lobo B., Vicario M., Martinez C., et al.* Clinical improvement in IBS after disodium cromoglycate involves mast cell-mediated toll-like receptor signaling downregulation. *Gut* 2010; 59: A 52.
74. *Locke G.R. 3rd, et al.* Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:350-7.
75. *Longstreth G.F., Thompson W., Grant, Chey William D., Houghton Lesley A., Mearin Fermin, Spiller R.C.* Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1490-1.
76. *Lucas A., Cobelens P.M., Kavelaars A., et al.* Disturbed in vitro adrenergic modulation of cytokine production in inflammatory bowel diseases in remission. *J Neuroimmunol* 2007; 182(1):195-203.
77. *Maddock C., Baita A., Orru M.G., et al.* Psychopharmacological treatment of depression, anxiety, irritability and insomnia in patients receiving interferon-alpha: a prospective case series and a discussion of biological mechanisms. *J Psychopharmacol* 2004; 18:41-6.
78. *Maier S.F., Watkins L.R.* Cytokines for psychologists: Implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychological Review* 1998; 105:83-107.
79. *Makino S., Hasimoto K., Gold P.W.* Multiple feedback mechanisms activating corticotropin-releasing hormone system in the brain during stress. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 73:147-58.
80. *Martinez C., Vicario M., Lobo B., et al.* Mucosal mast cell-mediated tight junction impairment correlates to symptom severity in diarrhea-prone irritable bowel syndrome patients. *Gut* 2010; 59: A 18.
81. *Miller, A.H., Pariente C.M., Pearce B.D.* Effects of cytokines on glucocorticoid receptorexpression and function. *Adv Exp Med Biol* 1999; 461:107-16.
82. *Montagnani M., et al.* Absence of dysfunctional ileal sodium-bile acid cotransporter gene mutations in patients with adult-onset idiopathic bile acid malabsorption. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:1077-80.
83. *Morris R.G.M., Davis M.* The role of NMDA receptors in learning and memory. In: *The NMDA receptors*, Ed. 2 / Eds. *Collingridge G.K., Watkins J.C.* Oxford: Oxford University Press, 1994:340-75.
84. *Motzer S.A., Jarrett M., Heitkemper M.M., et al.* Natural killer cell function and psychological distress in women with and without irritable bowel syndrome. *Biol Res Nurs* 2002; 4(1):31-42.
85. *Öhman L., Isaksson S., Lindmark A.C., et al.* T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(5):1205-12.
86. *Öhman L., Lindmark A.C., Isaksson S., et al.* Increased TLR2 expression on blood monocytes in irritable bowel syndrome patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24(4):398-405.
87. *Ortiz-Lucas M., Saz-Peiró P., Sebastián-Domingo J.J.* Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part one: the role of lymphocytes and mast cells. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102(11):637-47.
88. *Osler W.* The principles and practice of medicine: designed for the use of practitioners and students of medicine, New York: D Appleton and company.
89. *Piche T., Saint-Paul M.C., Dainese R., Marine-Barjoan E., Iannelli A., Montoya M.L., Peyron J.F., Czerucka D., Cherikh F., Filippi J., et al.* Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut* 2008; 57:468-73.
90. *Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C.* Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12):3503-6.
91. *Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C.* Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(2):412-9.
92. *Pyleris E., Giamarellos-Bourboulis E.J., Koussoulas B.* Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in a greek cohort: relationship with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59: A 19.
93. *Romero-Valdovinos M., Gudiño-Ramírez A., Reyes-Gordillo J.* Interleukin-8 and -10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Mol Biol Rep* 2012; 39:8837-43.
94. *Scully P., McKernan D.P., Keohane J., et al.* Plasma cytokine profiles in females with irritable bowel syndrome and extra-intestinal co-morbidity. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(10):2235-43.
95. *Spiller R.C.* Post-infectious IBS in irritable bowel syndrome. *Diagnosis and treatment* / Eds. *M. Camilleri, R.C. Spiller*, 2002:85-94.
96. *Thompson W.G., Longstreth G.L., Drossman D.A., et al.* Functional bowel disorders. In: *Rome II: The functional gastrointestinal disorders. Diagnosis, pathophysiology and treatment. A multinational consensus* / Eds. *Drossman D.A., Corazziari E., Talley N.J., et al.* Lawrence, KS: Allen Press, 2000.
97. *Turnbull A.V., Rivier C.L.* Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1999; 79:1-71.
98. *Walters J.R., et al.* A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1189-94.
99. *Wang L.H., Fang X.C., Pan G.Z.* Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53(8):1096-101.
100. *Wong B.S., et al.* Increased bile acid biosynthesis is associated with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1009-15.
101. *Wong H.Y., Chang Lin.* Stress and the gut: Central influences. In: *A basis for understanding functional diseases* / Eds. *R. Spiller, D. Grundy* Blackwell, 2004:45-51.

Лечение пациентов с синдромом раздраженного кишечника: прошлое, настоящее, будущее

В. Т. Ивашкин, Е. А. Полуэктова, О. С. Ляшенко, Д. В. Рейхарт

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет»
им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Treatment of irritable bowel syndrome: the past, present and future

V. T. Ivashkin, Ye. A. Poluektova, O. S. Lyashenko, D. V. Reykhart

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. Представить данные зарубежных и отечественных клинических исследований, посвященных проблеме лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) с учетом новых данных о патогенезе заболевания.

Основные положения. Традиционно для лечения пациентов, страдающих СРК, назначаются, в зависимости от ведущего симптома заболевания, спазмолитики, слабительные или антидиарейные препараты.

Принимая во внимание новые данные о патогенезе СРК (нарушение кишечного микробиома, функциональная и структурная перестройка белков клеточной мембраны на уровне синапсов задних рогов спинного мозга), обоснованным представляется назначение таких групп препаратов, как пробиотики и агонисты периферических опиоидных рецепторов.

Количество исследований, посвященных изучению эффективности пробиотиков, постоянно увеличивается. В большинстве систематических обзоров и мета-анализов дается заключение о достаточно высокой эффективности и безопасности применения указанной группы препаратов у больных с СРК.

Агонисты периферических опиоидных рецепторов нормализуют моторику желудочно-кишечного тракта и, кроме того, повышают порог болевой

The aim of review. To present data on foreign and Russian clinical studies devoted to improvement of *irritable bowel syndrome* (IBS) treatment according to the new data on disease pathogenesis.

Summary. Spasmolytics, laxatives or antidiarrheal agents are traditionally applied for treatment of IBS patients according to leading symptom.

Considering new data on IBS pathogenesis (disorder of intestinal microbiome, functional and structural remodeling of proteins of cell membrane at the level of synapses of spinal cord posterior horns), prescription of probiotics and peripheral opioid receptors agonists is proven as well.

Number of studies, devoted to probiotics efficacy evaluation, is constantly increasing. As a whole, the majority of systematic reviews and metaanalyses draw a conclusion of high efficacy and safety of specified group of drugs at IBS.

Agonists of peripheral opioid receptors normalize motility of gastro-intestinal tract and increase a threshold of pain sensitivity mediated by glutamate synaptic receptors of spinal cord posterior horns that prevents development of central and peripheral sensitization. Efficacy of this drug group in IBS patients, also is considered to be proven.

Conclusion. Prescription of probiotics, peripheral

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НОКЦ «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». Контактная информация: poluektova@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1 стр. 1
Poluektova Yelena A — MD, leading research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, physician of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH N 2 State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: poluektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

чувствительности за счет влияния на глутаматные рецепторы синапсов задних рогов спинного мозга, что предотвращает формирование центральной и периферической сенситизации. Эффективность этой группы препаратов у лиц, страдающих СРК, также считается доказанной.

Заключение. Назначение при СРК как пробиотиков, так и агонистов периферических опиоидных рецепторов патогенетически обосновано и позволяет существенно повысить эффективность лечения больных.

Ключевые слова: пробиотики, синдром избыточного бактериального роста, опиоидные рецепторы, агонисты опиоидных рецепторов.

opioid receptor agonists at IBS is pathogenically proven and allows to increase treatment efficacy significantly.

Key words: probiotics, bacterial overgrowth syndrome, opioid receptors, opioid receptor agonists.

Подходы к лечению СРК в историческом аспекте

Всегда считалось и считается в настоящее время, что ведущую роль в лечении больных, страдающих СРК, играют беседы врача с пациентом [31], а также применение симптоматической терапии — спазмолитиков, антидиарейных и слабительных средств. В качестве спазмолитиков традиционно назначались и назначаются многочисленные группы препаратов, например холинолитики, избирательно воздействующие на M_3 -холинорецепторы (гиосцина бутилбромид), блокаторы натриевых (мебеверина гидрохлорид) и кальциевых (пинавериума бромид) каналов [11]. Для купирования диареи используются такие препараты, как карбонат кальция, диоктаэдрический смектит [13], лоперамида гидрохлорид [6]. При варианте СРК с преобладанием запоров помимо диеты с высоким содержанием пищевых волокон рекомендован прием лактулозы, макроголя 4000 [2, 6].

При наличии эмоциональных расстройств применяются психотропные средства, причем изначально предполагалось назначение малых доз этих препаратов гастроэнтерологом без участия психиатра [6].

Указанная точка зрения подтверждалась публикацией D. A. Drossman и соавт. [21], в которой приводятся данные о том, что пациенты, у которых СРК протекает в легкой форме, могут наблюдаться врачом общей практики, при заболевании средней степени тяжести — гастроэнтерологом, наблюдение у психиатра показано только при тяжелой форме течения заболевания.

Однако при таком подходе эффективность назначаемой терапии не превышала 30%, что потребовало внесения определенных корректив [6].

В рамках Четвертой Российской гастроэнтерологической недели (1998) было определено, что пациенты, страдающие СРК, нуждаются в двойной курации — психиатров, подготовленных

в области гастроэнтерологии, и гастроэнтерологов, подготовленных по вопросам психиатрии [9]. Выдвинутое предложение обосновывалось впоследствии в ряде работ, в которых доказывалась высокая частота эмоциональных расстройств у таких больных [10, 20]. Поэтому каждому пациенту, обратившемуся к терапевту или гастроэнтерологу, в случае подтверждения диагноза СРК и отсутствия эффекта от применения симптоматических средств на протяжении 1,5 мес, предлагались консультация психиатра и назначение психотропных препаратов [5, 15].

Данный подход считался правомочным в течение нескольких лет: отмечалось, что на фоне включения в схему лечения трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина у больных значительно уменьшаются кишечные, «внекишечные» симптомы заболевания, снижается выраженность эмоциональных расстройств [10]. К сожалению, не учитывался тот факт, что далеко не каждый пациент с функциональным расстройством, которому была рекомендована консультация психиатра, соглашался на нее, а согласившись, многие больные отказывались от предлагаемого им приема психотропных препаратов [23].

Таким образом, в целом эффективность лекарственной терапии оставалась примерно на исходном уровне.

Современное состояние проблемы

Помимо медикаментов, традиционно назначаемых при СРК и оказывающих влияние на какой-либо определенный симптом заболевания — абдоминальную боль, диарею или запор (спазмолитики, слабительные, антидиарейные), в лечении рассматриваемой категории пациентов применяются также лекарственные средства, которые, с учетом механизма их действия, и новых данных о патогенезе заболевания способствуют как уменьшению

боли в животе, так и нормализации частоты и консистенции стула.

Применение новой группы препаратов — **пробиотиков** (с учетом схемы патогенеза СРК) представляется обоснованным. Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных пищевых продуктов, а также лекарственные препараты и пищевые добавки, оказывающие положительное действие на функции микрофлоры [1].

К пробиотикам предъявляется ряд требований. Оболочка, в которую заключены бактериальные клетки, должна обеспечивать беспрепятственное их прохождение по *желудочно-кишечному тракту* (ЖКТ) с последующей доставкой в кишку. Пробиотический препарат должен содержать не менее миллиарда (10^9) КОЕ (колониеобразующих единиц) в капсуле или таблетке на момент продажи и способствовать уничтожению патогенных микроорганизмов в кишечнике, не оказывая при этом отрицательного влияния на другие полезные бактерии [8, 34].

Перспективным направлением сохранения жизнеспособности пробиотиков в ЖКТ и доставки микробных клеток в кишку является создание капсулированных пробиотических препаратов [35].

Патогенетическим обоснованием назначения данной группы лекарственных средств пациентам, страдающим СРК, может служить следующее. Нормализация кишечного микробиома предотвращает увеличение количества бактериальных клеток, несущих факторы инвазии, что, в свою очередь, обеспечивает адекватный цитокиновый профиль, отсутствие неконтролируемой дифференцировки лимфоцитов в эффекторные клетки, формирования синаптической пластичности на уровне синапсов задних рогов спинного мозга, центральной и периферической сенситизации.

Согласно последним рекомендациям экспертов Йельского университета по применению пробиотиков для лечения больных с СРК, эффективными являются штаммы *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium animalis*, *Lactobacillus plantarum* и смесь VSL#3 (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *St. thermophilus*) [22].

В мета-анализе N. Hoveyda и соавт. было проанализировано 14 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, посвященных изучению результатов применения пробиотиков при СРК. Длительность терапии варьировала от 4 до 26 нед, а дозы и назначенные препараты значительно различались. Уменьшение у пациентов абдоминальной боли и метеоризма после нескольких недель лечения отмечалось в 7 исследованиях (показатель NNT при этом колебался от 9 до 21). Наиболее эффективными пробиотиками оказались *Lactobacillus GG* и *Lactobacillus plantarum*, смесь VSL#3 (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*,

L. delbrueckii, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *St. thermophilus*) и *Streptococcus faecium*. Авторами было сделано заключение о целесообразности назначения при СРК прерывистых, но длительных (до полугода) курсов лечения пробиотиками [26].

В другом мета-анализе (Moayyedi P., Ford A. и соавт.) 19 исследований, включавших 1650 пациентов с СРК, также было доказано, что пробиотики достоверно облегчают течение заболевания, уменьшают выраженность боли в животе и метеоризма (показатель NNT составил 4) [30]. Полученные результаты свидетельствовали об эффективности при СРК комбинаций пробиотиков, содержащих представителей родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, и были подтверждены в одном из последних систематических обзоров по данной проблеме (Hosseini A., 2012) [25].

G. Clarke и соавт. проанализировали данные 42 исследований, посвященных применению у пациентов с СРК молочнокислых бактерий, в 34 из них сообщалось о способности последних уменьшать выраженность клинических симптомов [17]. Назначение штаммов *L. acidophilus*-SDC, *L. paracasei* B2106 и *L. plantarum* 299V способствовало снижению интенсивности абдоминальной боли в сравнении с плацебо [16].

Наиболее убедительные данные, в том числе многоцентровых исследований, о влиянии пробиотиков на боль в животе и метеоризм были получены при назначении *Bifidobacterium infantis* 35624 [36]. Уменьшение вздутия живота было достоверно более выраженным при приеме *B. bifidum* MIMBb75 и *B. lactis* DN-173010.

Помимо вышеназванных пробиотиков, включая наиболее известную пробиотическую смесь VSL#3, официально вошедшую в рекомендации Всемирной гастроэнтерологической ассоциации по лечению СРК, продолжает изучаться эффективность других пробиотических смесей. Например, корейскими учеными (Ki Cha B. и соавт.) у 50 пациентов с диарейным вариантом СРК в плацебоконтролируемом исследовании изучалась эффективность 8-недельного курса лечения комбинацией *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum* и *Streptococcus thermophilus*. Улучшение качества жизни, коррелирующее с нормализацией консистенции стула, было достоверно большим в группе больных, принимавших пробиотическую смесь [27].

Доказано благоприятное действие при СРК пробиотика **Флорасан-D** (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* в кислотоустойчивой капсуле): препарат достоверно эффективнее плацебо уменьшает частоту и улучшает консистенцию стула, способствует повышению уровня качества

жизни и устраняет *синдром избыточного бактериального роста* (СИБР) при диарейном варианте СРК. Клиническая эффективность Флорасана-D сравнима с таковой у пробиотика Энтерол (*Saccharomyces boulardii*), однако Флорасан-D достоверно более эффективен в устранении СИБР при диарее. Кроме того, Флорасан-D с большей достоверностью по сравнению с плацебо уменьшает боль в животе, нормализует частоту стула, повышает качество жизни, ликвидирует СИБР в случаях преобладания запора. Сравнима эффективность Флорасана-D и энтерокинетики Резолор в отношении нормализации основных клинических симптомов СРК, а также устранения СИБР [3, 4].

Количество исследований, посвященных пробиотикам, постоянно увеличивается. В целом в большинстве систематических обзоров и мета-анализов дается заключение о достаточно высокой эффективности применения данной группы препаратов при СРК.

Для лечения абдоминальной боли и нарушения стула у пациентов, страдающих СРК, с успехом используются также **агонисты периферических опиоидных рецепторов**, нормализующие двигательную активность кишечника вследствие воздействия на различные подтипы периферических опиоидных рецепторов и, кроме того, повышающие порог болевой чувствительности за счет влияния на глутаматные рецепторы синапсов задних рогов спинного мозга, что предотвращает формирование центральной и периферической сенситизации.

Опиоидные рецепторы располагаются на уровне пресинаптических окончаний первичных афферентных нейронов, и стимуляция их приводит к уменьшению выработки медиаторов, таких как глутамат и субстанция Р, принимающих участие в передаче ноцицептивных стимулов. На постсинаптических (вставочных) нейронах стимуляция рецепторов этой локализации способствует снижению импульсации, поступающей в восходящие афферентные пути, уменьшает двигательные и вегетативные реакции.

Опиоидные рецепторы локализуются также в супраспинальных ядрах продолговатого мозга и в околотоводопроводном веществе среднего мозга. Взаимодействие рецепторов с их агонистами ведет к активации антиноцицептивной системы среднего и продолговатого мозга, что усиливает нисходящее тормозное влияние на проведение болевых импульсов в задних рогах спинного мозга. При активации опиоидных рецепторов, располагающихся в таламусе, коре головного мозга, ретикулярной формации, стволе головного мозга, лимбической системе и гипоталамусе, угнетается реакция коры на приходящие к ней импульсы [12].

Опытным путем были определены эффекты агонистов опиоидных рецепторов при взаимодействии их с различными типами рецепторов.

Психостимулирующее действие опиоидов опосредуется через центральные κ -рецепторы. В отношении болевой чувствительности выявлено, что через μ -, κ - и δ -рецепторы при их стимуляции достигается обезболивающий эффект на уровне спинного и головного мозга; при стимуляции μ -рецепторов происходит также угнетение дыхания; взаимодействие агонистов с μ - и κ -рецепторами сопровождается замедлением пассажа содержимого по ЖКТ; стимуляция всех типов опиоидных рецепторов агонистами вызывает повышение аппетита, напротив, взаимодействие их с антагонистами снижает аппетит; взаимодействие агонистов с μ -рецепторами приводит к уменьшению выделения ацетилхолина и снижению сократительной функции гладкомышечных органов [7].

Однако влияние опиоидов на двигательную функцию желудочно-кишечного тракта не столь однозначно, поскольку последний имеет не только холинергическую и адренергическую, но и внутреннюю иннервацию, обладающую некоторой автономией. *Энтеральная нервная система* (ЭНС) получает сигналы от симпатического и парасимпатического отделов нервной системы и также обладает способностью отправлять сигналы в центральную нервную систему. Импульсы со стороны слизистой оболочки, по крайней мере часть из них, активируют энтерохромаффинные клетки, что может привести к передаче импульса или на наружный первичный афферентный нейрон и далее в центральную нервную систему, или на внутренний афферентный нейрон, с которого импульс с участием таких передатчиков, как ацетилхолин или генкальцитонин-подобный пептид, передается на мышечный слой, приводя к мышечному сокращению.

В целом взаимодействие симпатической, парасимпатической и энтеральной регуляции осуществляется при помощи большого количества синапсов и трансмисмиттеров в них, к которым относятся тахикинин, субстанция Р, нейрокинин А, оксид азота, аденозинтрифосфат, вазоактивный интестинальный пептид, норадреналин, энкефалины и ряд других. В литературе имеются сообщения, что такая сложная система нервной регуляции приводит к тому, что стимуляция различных подтипов опиоидных рецепторов, локализованных в различных синапсах и, по данным отдельных публикаций, в миоцитах, вызывает разнонаправленные изменения кишечной моторики. Так, κ -рецепторы блокируют возбуждающие нейроны ЭНС и угнетают моторную функцию ЖКТ, в том числе толстой кишки, а μ - и δ -рецепторы блокируют тормозные нейроны ЭНС, стимулируя моторику [24].

Агонисты периферических опиоидных рецепторов не проникают через гематоэнцефалический барьер, и поэтому лишены центральных эффектов, оказывая влияние только на моторику и чувствительность ЖКТ.

Препарат из рассматриваемой группы — **тримебутина малеат** безопасен при длительным применении, эффективен для лечения пациентов с СРК по сравнению как с плацебо [28, 29], так и с миотропными спазмолитиками [33]. Препарат с высокой достоверностью уменьшает частоту и выраженность абдоминальной боли у больных с сочетанной функциональной патологией (в частности, при сочетании синдрома функциональной диспепсии и СРК) [33, 37]. Тримебутина малеат упоминается в Cochrane database of systematic reviews как эффективное средство для купирования абдоминальной боли при СРК [32].

Изучается также возможность применения при различных формах СРК медикаментозных средств, обладающих противовоспалительной активностью (глюкокортикоиды, препараты **5-аминосалициловой кислоты** — 5-АСК).

В литературе приводятся данные о возможном положительном действии кортикостероидов, но доказательная база в этом плане пока недостаточна [19], а обнаруженные побочные реакции весьма существенны. Кроме того, имеются отдельные сообщения об использовании препаратов 5-АСК, однако в целом судить о их эффективности также не представляется возможным в связи с малым количеством и недостаточно высоким уровнем доказательности проведенных исследований [14, 18].

Заключение

Таким образом, в настоящее время применение новых групп лекарственных препаратов (пробиотики, агонисты периферических опиоидных рецепторов) у больных с СРК получило патогенетическое обоснование.

Вместе с тем механизм развития симптомов у пациентов, страдающих СРК, достаточно сложен. Он включает в себя множество компонентов, таких, например, как снижение глюкокортикоидного ингибирования экспрессии провоспалительных цитокинов, нарушение кишечного микробиома, наличие эмоциональных расстройств, и не вполне ясным остается преобладание того или иного патогенетического пути в формировании клинических проявлений у каждого конкретного пациента.

Возможно, определение клинического эквивалента (комбинация симптомов, анамнез заболевания, особенности его течения, пол, возраст больного и т.д.) ведущего патогенетического механизма (или механизмов) позволит более обоснованно выбирать лекарственный препарат или схему лечения, что будет способствовать существенному повышению эффективности терапии больных.

Список литературы

1. Всемирная гастроэнтерологическая ассоциация: Практические рекомендации. Пробиотики и пребиотики. Май 2008 г.
1. The world gastroenterological association: Practical guidelines. Probiotics and prebiotics. May, 2008.
2. *Гриневиц В.Б.* Хронический запор. Диагностический алгоритм. Форлак в лечении хронических запоров при синдроме раздраженной кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1999; 9(4):84-6.
2. *Grinevich V.B.* Chronic constipation. Diagnostic algorithm. Forlax in treatment of chronic constipations at irritable bowel syndrome. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 1999; 9(4):84-6.
3. *Ивашкин В.Т., Дряпкина О.М., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю.* Сравнительная эффективность Флорасана-Д и Резолора в лечении больных с обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол (в печати).
3. *Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu.* Comparative assessment of efficacy of Florasan-D and Resolor in treatment of obstipational variant of irritable bowel syndrome. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol (in press).
4. *Ивашкин В.Т., Дряпкина О.М., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю.* Сравнительная эффективность Флорасана-Д и Энтеролора в лечении больных с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника (в печати).
4. *Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu.* Comparative assessment of efficacy of Florasan-D and Enterol in treatment of diarrheal variant of irritable bowel syndrome (in press).
5. *Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Белхушет С.* Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальное заболевание. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2003; 6:2-10.
5. *Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A., Belkhushet S.* Irritable bowel syndrome as biopsychosocial disease. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2003; 6:2-10.
6. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А.* Избранные лекции по гастроэнтерологии. М.: МЕДпресс, 2001.
6. *Ivashkin V.T., Sheptulin A.A.* Selected lectures on gastroenterology. M.: MEDpress, 2001.
7. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Под общей ред. А.Г. Гилмана: Пер. с англ. М.: Практика 2006:447-84.
7. *Goodman and Gilman's.* The pharmacological basis of therapeutics/ general ed.: A.G.Gilman: English transl. M.: Practice 2006:447-84.
8. *Корниенко Е.А.* Современные принципы выбора пробиотиков. Детские инфекции 2007; 3:64-9.
8. *Korniyenko Ye.A.* Up-to-date principles of probiotics choice. Pediatric infections 2007; 3:64-9.
9. Материалы четвертой Российской гастроэнтерологической недели. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1998; 8(5).
9. Reports of the Fourth Russian gastroenterological week. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 1998; 8(5).
10. *Полуэктова Е.А.* Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения больных с синдромом раздраженного кишечника: Дис. канд. мед. наук. М., 2002.
10. *Poluektova Ye.A.* Features of pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of patients with irritable bowel syndrome: MD degree thesis. M., 2002.

11. Полуктова Е.А. Опыт применения дицетела при лечении больных с синдромом раздраженной кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1999; 9(4):82-4.
11. Poluektova Ye.A. Application of dicetel at treatment of patients with irritable bowel syndrome. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 1999; 9(4):82-4.
12. Харкевич Д.А. Фармакология. М.: Гэотар-Медиа, 2010.
12. Kharkevich D.A. Pharmacology. M.: Geotar-Media, 2010.
13. Шептулин А.А. Диарейный синдром. Современная классификация. Смекта в лечении диареи при синдроме раздраженной кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1999; 9(4):86-8.
13. Sheptulin A.A. Diarrhea syndrome: modern classification. Smecta in treatment of diarrhea at irritable bowel syndrome. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 1999; 9(4):86-8.
14. Andrews C.N., et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters faecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34(3):374-83.
15. Chey D.W. IBS: Evidence-based approach to treatment. AGA postgraduate course, May 17-18, 2003:23-6. Talley N.J. New and emerging treatment for the functional GI disorders. AGA postgraduate course, May 18-19, 2002:35-41.
16. Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G., Quigley E.M. Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome-focus on lactic acid bacteria. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35:403-13.
17. Clarke G., McKernan D.P., et al. A distinct profile of tryptophan metabolism along the kynurenine pathway downstream of toll-like receptor activation in irritable bowel syndrome. Front Pharmacol 2012; 3:90.
18. Corinaldesi R., et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30(3):245-52.
19. Crentsil V. Will corticosteroids and other anti-inflammatory agents be effective for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome? Med Hypotheses 2005; 65(1):97-102.
20. Drossman D.A., McKee D.C., Sandier R.S., et al. Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. Gastroenterology 1988; 95:701-8.
21. Drossman D.A., Thompson W.G. I irritable bowel syndrome: a graduated, multicomponent treatment approach. Ann Intern Med 1992; 116:1009-16.
22. Floch M.H., Walker W.A., Madsen K., Sanders M.E., Macfarlane G.T., Flint H.J., Dieleman L.A., Ringel Y., Guandalini S., Kelly C.P., Brandt L.J. Recommendations for probiotic use-2011 update. J Clin Gastroenterol 2011; 45:168-71.
23. Ford A.C., Talley N.J., Schoenfeld P.S., Quigley E.M., Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Gut 2009; 58(3):367-78.
24. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. Regulatory Peptides 2009; 155(1-3):11-3.
25. Hosseini A., Nikfar S., Abdollahi M. Probiotics use to treat irritable bowel syndrome. Expert Opin Biol Ther 2012; 12:1323-34.
26. Hoveyda N., et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. BMC Gastroenterol 2009; 9:15.
27. Ki Cha B., Mun Jung S., Hwan Choi C., et al. The effect of a multispecies probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Gastroenterol 2012; 46:220-7.
28. Lee S., Kim I., Song J., et al. Clinical trial of polybutine (trimebutine maleate) in patients with irritable colon syndrome. Newcastle Med J (Seoul) 1981; 24:52-9.
29. Lüttecke K. A trial of trimebutine in spastic colon. J Int Med Res 1978; 6(2):86-8.
30. Moayyedi P., Ford A., et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. Gut 2010; 59:325-32.
31. Rothstein R.D. Irritable bowel syndrome. Med Clin North Am 2000; 84(5):1247-57.
32. Ruepert L., Quartero A.O., et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. The Cochrane database of systematic reviews 2011; 8: CD003460.
33. Schaffstein W., Panijel M., Luetkecke K. Comparative safety and efficacy of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome a multicenter double blind study. Curr Ther Res 1990; 47(1):136-45.
34. Steer T., Carpenter H., Tuohy K., Gibson G.R. Perspectives on the role of the human gut microbiota and its modulation by pro- and prebiotics. Nutr Res Rev 2000; 13:229-54.
35. Urbanska A.M., Bhathena J., Martoni C., Prakash S. Estimation of the potential antitumor activity of microencapsulated *Lactobacillus acidophilus* yogurt formulation in the attenuation of tumorigenesis in Apc (Min/+) mice. Dig Dis Sci 2009; 54:264-73.
36. Whorwell P.J., Altringer L., Morel J., et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2006; 101:1581-90.
37. Zhong Y.Q., et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2007; 46(11):899-902.

Изменения толстой кишки и рациональный выбор препарата для лечения хронического запора у пациентов старческого возраста

С. Г. Бурков, Е. В. Касимцева, Л. Ю. Агафонова

ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента РФ,
Москва, Российская Федерация

Changes of the colon and rational choice of drug for treatment of chronic constipation in senile patients

S. G. Burkov, Ye. V. Kasimtseva, L. Yu. Agafonova

Federal government-financed institution «Polyclinic #3», General affairs department
of the President of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Клинико-эндоскопическое изучение состояния толстой кишки у больных старческого возраста с установленным диагнозом хронического запора и выбор рациональной терапии.

Материал и методы. В исследование включено 287 пациентов старческого возраста (средний $79 \pm 2,7$ года), страдавших хроническими запорами. Проведено комплексное обследование, включавшее видеокOLONOSKOPIю и подбор препарата для рациональной терапии.

Результаты. Установлено, что у данной категории больных из сопутствующей патологии чаще встречались заболевания органов пищеварения и эндокринной системы. При эндоскопическом исследовании наиболее распространенными явились дивертикулез и полипоз толстой кишки. Все пациенты исследование перенесли хорошо, осложнений отмечено не было. Восстановление регулярного стула на фоне приема лактулозы (Дюфалак®)

Aim of investigation. Clinical and endoscopical investigation of the large intestine in patients of senile age with chronic constipation and estimation of rational treatment.

Material and methods. Overall 287 senile patients with chronic constipation were included in original study (mean age $79 \pm 2,7$). Complex investigation included videocolonoscopy and choosing of drug for rational therapy.

Results. It was revealed, that digestive and endocrine diseases are most common in this group of patients. At endoscopic investigation diverticulosis and polyposis coli were the most frequent findings. All patients have tolerated investigation well, no complications have developed. Restoration of regular defecations on a background of lactulose (Duphalac®) intake was accompanied by disappearance of feeling of incomplete defecation and necessity of intensive straining effort at defecation.

Бурков Сергей Геннадьевич — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, консультант отделения гастроэнтерологии, ультразвуковых и эндоскопических исследований ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента РФ. Контактная информация: bourk@mail.ru; 129090, Москва, Гроховский пер., д. 31
Burkov Sergey G — MD, PhD, deputy chief physician for clinical expertise, consultant of department of gastroenterology, ultrasound and endoscopic investigation, Federal government-financed institution «Polyclinic N 3», General affairs department of the President of the Russian Federation. Contact information: bourk@mail.ru; 129090, Moscow, Grokholsky per., 31
Касимцева Елена Владимировна — врач-терапевт ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента РФ. Контактная информация: kasimceva_ev@mail.ru; 129090, Москва, Гроховский пер., д. 31
Kasimtseva Elena V — physician, Federal government-financed institution «Polyclinic N 3», General affairs department of the President of the Russian Federation. Contact information: kasimceva_ev@mail.ru; 129090, Moscow, Grokholsky per., 31
Агафонова Лилия Юрьевна — врач-стоматолог ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента РФ. Контактная информация: agafonova_lu@yandex.ru; 129090, Москва, Гроховский пер., д. 31
Agafonova Liliya Yu — dentist doctor, Federal government-financed institution «Polyclinic N 3», General affairs department of the President of the Russian Federation. Contact information: agafonova_lu@yandex.ru; 129090, Moscow, Grokholsky per., 31

сопровождалось исчезновением ощущения неполного опорожнения кишечника и необходимости сильного натуживания при дефекации.

Выводы. У пациентов старческого возраста хронические запоры являются распространенным функциональным нарушением, не исключая, однако, эндоскопического контроля. Возраст пациента не служит ограничением для проведения колоноскопии. В качестве оптимального лекарственного средства высокую эффективность показал препарат лактулоза (Дюфалак®).

Ключевые слова: запор, старческий возраст, видеоколоноскопия, лактулоза.

Conclusions. In senile patients chronic constipation is widespread functional disorder, which does not exclude, however, endoscopic control. The age of the patient is not a limiting factor for colonoscopy. Lactulose (Duphalac®) is an optimal pharmaceutical with high efficacy.

Key words: constipation, senile age, videocolonoscopy, lactulose.

Несмотря на произошедшие в мире демографические сдвиги, приведшие к повсеместному старению населения (к началу III тысячелетия средняя продолжительность жизни достигла 85 лет для женщин и 80 для мужчин), по-прежнему мало внимания уделяется изучению состояния органов пищеварения в возрастном аспекте. Вместе с тем распространенность заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) с возрастом не уменьшается, а их клинические проявления, осложнения и лечение могут быть отличными от таковых у пациентов молодого возраста. Данный класс болезней — частая причина заболеваемости и смертности в пожилом и старческом возрасте [1, 2].

Еще в середине XIX века берлинский врач J. Strahl писал, что запор — это зло, которое широко распространено, имеет печальные последствия и при всех обстоятельствах чрезвычайно обременительно. С тех пор число страдающих несколько не уменьшается, а, наоборот, постоянно возрастает. Сегодня рассматриваемая проблема — центральная в повседневной практике врача: запорами страдают и дети, и взрослые, мужчины и женщины, жители благополучной Европы и обитатели беднейших стран мира. Все это дало основание отнести запоры к болезням цивилизации. Ежегодно в мире на приобретение слабительных тратится не менее 800 млн долларов.

Одним из наиболее часто встречаемых расстройств со стороны органов пищеварения в пожилом и старческом возрасте являются хронические запоры. Хорошо известно, что распространенность запоров увеличивается с возрастом и составляет среди пациентов старше 60 лет от 30 до 60%, достигая 80% у больных с ограничением физической активности [8].

Частота дефекаций весьма вариабельна и может меняться в зависимости от выработавшейся привычки опорожнять кишечник через определенное время или в определенные часы. Обычно под запором понимают нарушение функции кишечника, проявляющееся увеличением интервалов между

актами дефекации по сравнению с индивидуальной нормой, или систематическим недостаточным его опорожнением (нормальной признана частота опорожнений от 3 раз в день до 3 раз в неделю).

Согласно Римским критериям III пересмотра [10], для постановки диагноза функционального запора необходимо появление за 6 месяцев и наличие на протяжении 3 месяцев и более, предшествующих установлению диагноза, не менее двух из нижеперечисленных симптомов:

А. Натуживание по меньшей мере в 25% дефекаций.

В. Стул твердый или фрагментированный по меньшей мере в 25% дефекаций.

С. Менее 3 дефекаций в неделю, самостоятельный стул редко возникает без использования слабительных.

Д. Ощущение неполного опорожнения кишечника в 25% дефекаций.

Е. Ощущение аноректальной обструкции/блокады в аноректальной области в 25% дефекаций.

Ф. Необходимость мануальных манипуляций для осуществления дефекации в 25% дефекаций (пальцевая эвакуация, поддержка тазового дна).

Патофизиология развития запоров, имея много общего, существенно различается в разных возрастных группах. Так, среди основных механизмов запора у пациентов пожилого и старческого возраста преобладают снижение секреторной и двигательной функции кишечника, увеличение общей длины последнего с возрастом, прогрессирующая слабость мускулатуры ЖКТ, мышц тазового дна и брюшной стенки, снижение чувствительности анального сфинктера, приводящее к отсутствию позыва на дефекацию на фоне ухудшения кровотока в малом тазу и, как следствие, вызывающее гипоксию, нарушение репарации тканей, денервацию нервных ганглиев, отвечающих за моторику кишечника, снижение синтеза интестинальных пептидов [12].

Помимо естественных возрастных причин ситуацию усугубляют малоподвижный образ жизни, сокращение объема потребляемой пищи и жид-

кости, недостаток пищевых волокон в рационе, сопутствующие заболевания и побочные эффекты принимаемых медикаментов. Среди лекарственных препаратов, приводящих к развитию запоров, выделяют следующие группы: опиаты, антихолинергические, трициклические антидепрессанты, антипсихотические, противопаркинсонические, противосудорожные, гипотензивные средства, антагонисты кальциевых каналов, ганглиоблокаторы, препараты железа, алюминийсодержащие антациды, препараты кальция, сульфат бария, тяжелые металлы (ртуть, свинец).

Кроме того, с возрастом развиваются значительные изменения микрофлоры пищеварительного тракта — уменьшается количество молочнокислых бактерий, ослабевает ферментативная активность кишечной палочки, увеличивается количество бактерий гнилостной группы, усиливающиеся на фоне хронического запора.

Таким образом, хронические запоры являются распространенной патологией у пациентов пожилого и старческого возраста, характеризующейся особыми механизмами формирования и причинами развития, что определяет актуальность изучения проблемы и требует особого подхода для подбора терапии.

Целью настоящего исследования явилось клинико-эндоскопическое изучение состояния толстой кишки у больных старческого возраста с установленным диагнозом хронического запора и подбор рациональной терапии.

Материал и методы исследования

Из 776 пациентов старческого возраста в исследование были включены 287 больных (средний возраст $79 \pm 2,7$ года, из них 56,8% женщин) с хроническими запорами в анамнезе (более 5–15 лет). Эндоскопическое исследование толстой кишки (видеоколоноскопия) проводилось плано-во в рамках ежегодного диспансерного (66,6% больных) и динамического (20,9%) наблюдения, а также в связи с появлением симптомов тревоги (наличие примеси крови в кале — 7,3%, железодефицитная анемия, повышение СОЭ — 3,8%, снижение массы тела за короткий промежуток времени — 1,7%, пальпируемое абдоминальное образование — 0,7%).

Все пациенты исследование перенесли хорошо, осложнений при проведении процедуры не зарегистрировано.

Анализ данных анамнеза, включенных в исследование, показал, что в течение последних 6 мес блокаторы кальциевых каналов принимали 72 (25,2%) больных, диуретики — 88 (30,6%), препараты железа — 15 (5,2%), сорбенты, антациды — 27 (9,4%), сочетание двух и более из указанных препаратов отмечено у 100 (35%) человек. К приему различных слабительных средств

(препараты сенны, бисакодил, касторовое масло, гутталакс), по данным опроса, прибегали 252 пациента (87,8%), из них 49,8% — по требованию, 31% — постоянно, а 7% использовали очистительные клизмы.

Из сопутствующих заболеваний внутренних органов, способствующих возникновению/прогрессированию запора, следует выделить патологию органов пищеварения — 93,4% (268 больных), сахарный диабет — 29% (83), гипотиреоз — 17,8% (51), эмоциональные расстройства, депрессию — 8,7% (25), паркинсонизм — 0,7% (2).

Анализ характера жалоб показал, что менее трех дефекаций в неделю отмечали 100% пациентов, изменение формы и консистенции стула 91,6% (типы 1–2 по Бристольской шкале), ощущение неполного опорожнения кишечника 87,1%, сильное натуживание при акте дефекации 73,5%, ощущение блокады в аноректальной области 65,2%, необходимость мануальных манипуляций для осуществления дефекации 46%, чувство тяжести, распирания, дискомфорта в животе, исчезающее после дефекации и отхождения газов, 44,2%, метеоризм 42,8%, урчание 36,6%, схваткообразные боли в животе различной интенсивности и локализации 33,1%, примесь крови в кале 7,3%, потерю массы тела 1,7%. В 56,8% случаев пациенты не рассматривали перечисленные жалобы как повод для обращения к врачу.

Клиническое обследование выявило болезненность при пальпации кишечника у 33,1% больных, пальпируемые абдоминальные образования у двоих (0,7%). При эндоскопическом исследовании органической патологии не было обнаружено лишь у 15% больных (табл. 1). По данным видеоколоноскопии, на фоне имеющейся органической патологии дискинезия толстой кишки по атоническому/гипомоторному типу диагностирована в 36,2% случаев (104 пациента), а по спастическому типу — в 13,2% (38).

Кроме того, для оценки двигательной функции кишечника до и после лечения у 56 человек проводился «карболеновый тест». В норме появление окрашенного стула должно отмечаться через 24–48 ч после приема 4 пластинок активированного угля, в наших наблюдениях до лечения продолжительность «карболенового теста» составила $63,2 \pm 4,1$ ч (у 5 больных отхождение кала не происходило более 90 ч).

Таким образом, у пациентов старческого возраста патологии толстой кишки была диагностирована в 85% случаев. Длительный стаж выявленных нарушений, когнитивный дефицит и, как следствие, неадекватная оценка своего состояния диктуют необходимость проведения эндоскопического контроля у данной категории больных не только при наличии симптомов тревоги, но и в плановом порядке. Прием большого количества лекарственных препаратов, наличие побоч-

Таблица 1

Результаты видеокколоноскопии (n=287)

Эндоскопическое заключение	Число больных	%
Дивертикулез толстой кишки:		
без признаков дивертикулита	108	37,6
с признаками дивертикулита	6	2,1
Полипы толстой кишки	79	27,6
Сочетание дивертикулеза и полипов	48	16,7
Хронический колит неуточненной этиологии	42	14,6
Долихосигма	24	8,4
Хронический геморрой	12	4,2
Атрофия слизистой оболочки толстой кишки	6	2,1
Липома	4	1,4
Эрозии прямой кишки	3	1,1
Опухоль:		
ободочной кишки	2	0,7
ректосигмоидного угла	1	0,35
Органической патологии не выявлено	43	15,0

ных явлений, тяжелых сопутствующих заболеваний, общий соматический статус требуют от врача особого дифференцированного подхода к выбору лекарственной терапии.

Результаты исследования

У лиц старческого возраста общепризнанные немедикаментозные методы лечения (увеличение двигательной активности, занятия спортом, нормализация водного баланса и пищевого рациона с обязательным включением в него пищевых волокон) менее эффективны, так как не могут быть реализованы в полной мере из-за возраста [4, 5]. Например, недостаток клетчатки в пище пациентов старшей возрастной группы нередко обусловлен имеющейся патологией жевательного аппарата. Из 124 включенных в исследование больных, осмотренных стоматологом, у 97,6% (121) была выявлена патология зубов и пародонта. Имевшие место частичная или полная вторичная адентия — у 114 человек (92%), пародонтит средней и тяжелой степени — у 124 (100%), феномен Попова—Годона — у 66 (53,2%), травматическая окклюзия — у 80 (64,5%) привели к частичному уменьшению приема, а у 86 (69,4%) больных к полному отказу от грубой и жесткой пищи.

Говоря о рациональном подходе к выбору слабительных средств для лечения запоров у пациентов старческого возраста, следует признать отсутствие единства мнений, однако широкое применение в гериатрической практике в настоящее время нашли препараты с пребиотическим и осмотическим действием на основе синтетического дисахарида лактулозы, наиболее прибли-

женной к понятию «идеального» слабительного. Применение лактулозы сегодня является второй ступенью лечения хронического запора [3].

Эффективность лактулозы для лечения хронического запора доказана и конкурирует по положительным критериям с пищевыми волокнами [10]. Механизм ее действия основан на распаде синтетического дисахарида под влиянием лактатпродуцирующих бактерий толстой кишки на органические кислоты (молочную, уксусную, масляную и пропионовую). В результате происходит, с одной стороны, подкисление содержимого кишечника, с другой — повышение осмотического давления в толстой кишке, задержка воды и увеличение объема содержимого. Лактулоза, являясь средством, обладающим умеренным осмотическим действием, ограничивающим всасывание воды в толстой кишке, увеличивает объем кишечного содержимого. Осмотические процессы в толстой кишке проявляются в меньшей степени, чем в тонкой, секреция жидкости в просвет ниже, поэтому послабляющий эффект мягче, чем у солевых слабительных, хотя развивается также быстро [4]. Лактулоза не всасывается в тонкой кишке, так как там отсутствуют расщепляющие ферменты.

Одновременно лактулоза благоприятно влияет на микрофлору в качестве пребиотика — средства, обладающего действием подобно неперевариваемым ингредиентам пищи, избирательно стимулирующим рост и метаболическую активность амилитической микрофлоры толстой кишки. Протеолитическая флора соответственно угнетается. Увеличение биомассы бактерий также способствует росту объема содержимого кишки и стимуляции перистальтики [3]. Указанные механизмы

определяют преимущества лактулозы и делают ее оптимальным препаратом для лечения хронических запоров у пациентов старшей возрастной группы, особенно старше 75 лет.

Помимо прочего, у лактулозы отсутствуют характерные для многих слабительных средств, в первую очередь препаратов группы антрагликозидов (сенна, алоэ, крушина, ревень), такие побочные эффекты, как меланоз толстой кишки, схваткообразные боли в животе, не развиваются водно-электролитные нарушения.

Среди препаратов лактулозы наиболее распространено лекарственное средство Дюфалак®. В настоящее время это препарат первого выбора для лечения запоров у детей и взрослых, у пациентов пожилого и старческого возраста и у тяжелобольных, что подтверждено данными клинических исследований [6]. Так, применение Дюфалака® у больных с соматической патологией и физическими дефектами привело к достоверному уменьшению времени дефекации (с 28 до 10 мин), значительно улучшив показатели качества жизни пациентов. В ходе двойного слепого клинического исследования М. С. Champion и соавт. [7] отметили высокую эффективность Дюфалака® и отсутствие значимых побочных явлений у 28 больных старческого возраста, лечившихся в психиатрической клинике и страдающих запорами, на фоне приема психотропных препаратов. По сравнению с плацебо лактулоза устраняла запор и снижала тяжесть геморроидальных симптомов, а также уменьшала потребность в клизмах и слабительных.

Подобные испытания проводились и J. F. Sanders [11] с участием 47 обитателей приюта для престарелых, при этом «хороший» или «очень хороший» терапевтический эффект был достигнут в 85% случаев. Особый акцент в этой работе был сделан на развитии толерантности и побочных эффектах. Анализировались и экономические аспекты, связанные с лечением гериатрических больных: относительно высокая стоимость лактулозы компенсировалась за счет экономии других препаратов и работы медперсонала в условиях стационара.

Лактулоза (Дюфалак®) выпускается в виде сиропа. Применяется обычно внутрь по 15–45 мл (начальная доза) 1 раз в день утром, ежедневно. В дальнейшем доза может быть изменена в сторону увеличения или уменьшения в зависимости от достигаемых результатов (частота и характер стула). Как правило, оптимальная доза подбирается самим больным так, чтобы мягкий стул был ежедневным. Обычно положительное действие препарата Дюфалак® отмечается на 2–3-й день терапии, но нередко и через несколько часов. На сроки появления стула влияет состояние исходной микрофлоры толстой кишки. При недостатке в кишечнике расщепляющей Дюфалак® флоры желаемый

эффект регистрируется через 1–2 дня, в течение которых образуется достаточное количество микроорганизмов и метаболитов препарата, оказывающих соответствующее слабительное действие.

При длительном применении и избыточном бактериальном росте в кишечнике в связи с инактивацией бактериями и утратой осмотического эффекта необходимо корректировать терапию, своевременно подбирая адекватную дозу для достижения слабительного действия [3].

Собственный опыт применения Дюфалака® в начальной дозе 15 мл 1 раз в сутки во время завтрака у 56 больных старческого возраста с заболеваниями толстой кишки (по данным колоноскопии дивертикулез кишки выявлен у 30/53,5% из них, полипы — у 10/17,9%, долихосигма — у 9/16,1%, хронический колит неуточненной этиологии — у 4/7,1% и отсутствие органических изменений — у 3/5,3%) без выраженных когнитивных нарушений показал, что после однократного приема послабляющий эффект (главный критерий — нормализация частоты и консистенции стула) у большинства пациентов наступал в течение 12 ч (34/60,7%). При отсутствии желаемых результатов в первые 3 суток у 9 (16,1%) больных дозу препарата увеличили до 30 мл.

Положительный клинический эффект отмечался на 5–7-й день применения препарата у всех пациентов и сохранялся на протяжении всего периода лечения (табл. 2). Благодаря приему Дюфалака® нормализация стула имела место у 32 (57%) больных к 7-му дню терапии, а по завершении курса лечения практически у всех обследованных. Оценка типа фекалий по Бристольской шкале указывала на нормальное время транзита по толстой кишке: IV тип зарегистрирован у 49 (87,5%) пациентов, у 3 (5,4%) больных отмечалось чрезмерное послабление (V тип), прекратившееся после уменьшения дозы лактулозы до 20 мл. Восстановление регулярного стула сопровождалось исчезновением ощущения неполного опорожнения кишечника (за исключением 3 пациентов) без необходимости сильного натуживания при дефекации (сохранявшемся у 2 человек), при отсутствии болезненности при пальпации живота. После завершения курса лечения продолжительность «карболонового теста» в среднем составила $39,7 \pm 1,7$ ч, что соответствует норме.

В процессе лечения нежелательных явлений практически не выявлено. Послабляющее действие Дюфалака® не сопровождалось выраженной болью в животе или болезненными тенезмами, а зарегистрированные умеренная боль в животе (в одном случае) и метеоризм (в двух) не мешали продолжению терапии. Отмечалась высокая приверженность к лечению, самостоятельной отмены препарата не было.

Всех пациентов после двухнедельного терапевтического курса просили оценить удовлетворен-

Таблица 2

Динамика жалоб больных на фоне приема Дюфалака® (n=56)

Симптом	До лечения		7-й день		Спустя месяц	
	n	%	n	%	n	%
Менее трех дефекаций в неделю	56	100	24	42,9	0	0
Изменение формы и консистенции стула	53	94,6	16	28,6	2	3,6
Ощущение неполного опорожнения кишечника	42	75	23	41,1	3	5,6
Сильное натуживание при акте дефекации	38	67,9	18	32,1	2	3,6
Ощущение блокады в аноректальной области	21	37,5	12	21,4	1	1,8
Необходимость мануальных манипуляций для осуществления дефекации	18	32,1	5	8,9	0	0
Чувство тяжести, распираания, дискомфорта в животе, исчезающие после дефекации и отхождения газов	31	55,3	8	14,2	1	1,8
Боли в животе	30	53,6	7	12,5	1	1,8
Метеоризм	29	51,8	7	12,5	2	3,6

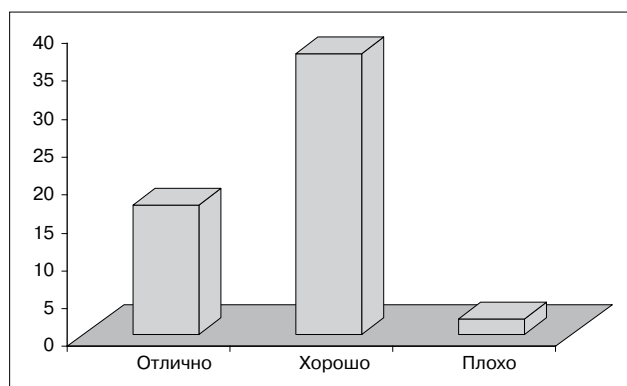


Рис. 1. Удовлетворенность пациентов лечением

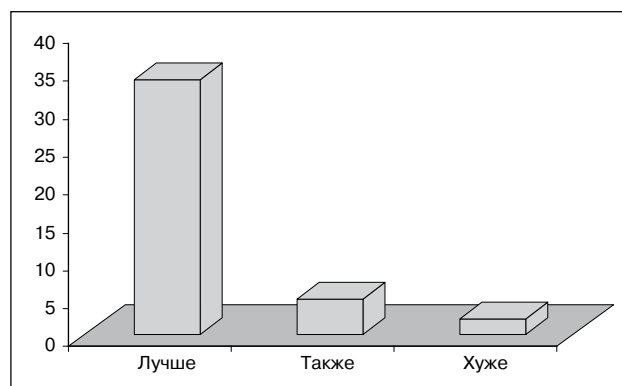


Рис. 2. Сравнение результатов ранее проводившейся терапии слабительными средствами и лечения Дюфалаком®

ность лечением по трем параметрам: «отлично», «хорошо», «плохо» (рис. 1). Из 56 человек 54 оценили данный показатель как «хорошо» и «отлично» (37 и 17 соответственно).

51 пациенту, ранее применявшему прочие слабительные средства, было предложено сравнить их эффективность с приемом Дюфалака®: 35 больных старческого возраста высказались в пользу последнего (рис. 2).

Заключение

У лиц старческого возраста хронические запоры являются распространенным функциональным нарушением, что не исключает необходимость

проведения эндоскопического контроля у данной категории больных не только при наличии симптомов тревоги, но и в плановом порядке.

Возраст не должен служить ограничением для проведения колоноскопии.

Для лечения и профилактики хронических запоров у пациентов старческого возраста наиболее оправданным, учитывая доказанную эффективность и высокий профиль безопасности, двойной механизм действия, следует признать назначение препарата Дюфалак® в качестве оптимального «стартового» лекарственного средства для больных, сохраняющих способность ухода за собой.

Список литературы

- Бурков С. Г., Арутюнов А. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов пожилого и старческого возраста. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2005; 1:31-8.
- Burkov S.G., Arutyunov A.G. Gastroesophageal reflux disease at patients of elderly and senile age. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2005; 1:31-8.
- Кишкун А. А. Биологический возраст и старение: Руководство для врачей. М.: Гэотар-Медиа, 2008:13.
- Kishkun A.A. Biological age and ageing: Manual for physicians. M.: Geotar-Media, 2008:13.
- Самсонов А. А. Современные алгоритмы диагностики и лечения хронического запора. Consilium medicum 2012; 1:68-74.
- Samsonov A.A. Modern algorithms of diagnostics and treatment of chronic constipation. Consilium medicum 2012; 1:68-74.

4. *Allescher H.D.* Lexatives and Prokinetics - Good or bad. Falk symposium 1996; 95:121-9.
5. *Barret J.A.* Faecal incontinence and constipation in the elderly. Falk symposium 1996; 95:211-25.
6. *Bosshard W., Dreher R., Schnegg J.F., Bula C.J.* The treatment of chronic constipation in elderly people: an update. *Drugs Aging* 2004; 21:911-30.
7. *Champion M.C., Gardiner D.* Efficacy and cost effectiveness of lactulose in the treatment of constipation in elderly psychiatric patients. *Am J Gastroenterol* 1986; 81 (9):872.
8. *Gallagher P., O'Mahony D.* Constipation in old age. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23 (6):875-87.
9. *Kamm M.A., Lennard-Jones J.E.* (Eds.) Constipation. *Wrighton Biomedical Publishing LTD, USA, 1994.*
10. *Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D.* Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1480-91.
11. *Sanders J.F.* Lactulose assessed in a double-blind study of elderly constipated patients. *Am J Geriatr Soc* 1978; 26:236-9.
12. *Tramonte S.M., Brand M.B., Mulrow C.D.* Is constipation associated with decreased physical activity in normally active subjects. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:124-9.

Заболевания кишечника и запоры в практике акушера-гинеколога

И. В. Кузнецова, Ю. Б. Успенская

Научно-исследовательский отдел женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Bowel diseases and constipation in practice of the obstetrician and gynecologist

I. V. Kuznetsova, Yu. B. Uspenskaya

Research department of women's health, Research-and-development center, 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. Представить современные данные об особенностях этиологии, патогенеза и лечения запоров у женщин в различные периоды жизни и при наличии сочетанной гинекологической патологии.

Основные положения. Распространенность функционального запора у женщин почти в 2 раза выше, чем у мужчин. Предрасположенность женщин к запорам определяется анатомическими, физиологическими и гормональными факторами. В практике акушера-гинеколога запоры ассоциированы с беременностью и послеродовым периодом, воспалительной и невоспалительной гинекологической патологией. В обзоре представлены современные подходы к ведению таких пациенток с позиции гинеколога.

Заключение. Нарушения функции кишечника у женщин являются междисциплинарной проблемой. У пациенток с наличием запоров для выявления этиологии расстройства функции кишечника и оптимизации дальнейшей тактики ведения на этапе сбора анамнеза следует уделять внимание не только гастроэнтерологическим симптомам, но и возможной связи с менструальным циклом, репродуктивным статусом и гинекологической патологией. Запоры при гинекологических заболеваниях требуют лечения, поскольку нарушение функции кишечника в большинстве случаев ослож-

The aim of review. To present up-to-date data on etiology, pathogenesis and treatment of constipation in women of various age groups and at combined gynecologic diseases.

Summary. Prevalence of functional constipation in women is almost twice higher, than in men. Predisposition of women to constipation is predetermined by anatomic, physiological and hormonal factors. In obstetrical practice constipation is associated with pregnancy and postnatal period, inflammatory and non-inflammatory gynecologic diseases. This review presents modern management approaches at this pathology from gynecological point of view.

Conclusion. Disorders of intestinal function in women are interdisciplinary issue. At constipated female patients detection of intestinal dysfunction etiology and improvement of management, it is necessary to pay attention not only to gastroenterological symptoms, but also to possible relation of symptoms to menstrual cycle, reproductive status and gynecologic pathology. Constipation at gynecologic diseases require treatment because disorders of bowel function in the most cases complicate course of gynecologic disorder and reduces treatment response rate.

Key words: functional constipation, pregnancy constipation, irritable bowel syndrome, gynecologic disease.

Кузнецова Ирина Всеволодовна — профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Научно-исследовательского отдела женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

Контактная информация: ms_smith@list.ru; 119991, Москва, ул. Еланского, д. 2

Kuznetsova Irina V — professor, MD, PhD, chief research associate, Research department of women's health, Research-and-development center, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: ms_smith@list.ru; 119991, Moscow, Yelanskogo street, 2

Успенская Юлия Борисовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского отдела женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: jusp@mail.ru; 119991, Москва, ул. Еланского, д. 2

Uspenskaya Yu.B. — MD, leading research associate, Research department of women's health, Research-and-development center, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: jusp@mail.ru; 119991, Moscow, Yelanskogo street, 2

няет течение заболевания и снижает эффективность терапии.

Ключевые слова: функциональный запор, запоры беременных, синдром раздраженного кишечника, гинекологическая патология.

Женский пол является фактором риска целого ряда функциональных заболеваний кишечника. К ним относятся функциональные запоры, *синдром раздраженного кишечника* (СРК) с преобладанием запоров, функциональный метеоризм. Функциональный запор встречается у женщин в 1,75–2,65 раза чаще по сравнению с аналогичными показателями у мужчин [12, 25, 33].

Предрасположенность женщин к запорам определяется анатомическими, физиологическими и гормональными факторами. Длина толстой кишки у женщин больше в среднем на 10 см, при этом основное различие приходится на длину поперечной ободочной кишки. По-видимому, по этой причине поперечная ободочная кишка у женщин в 62% случаев провисает, достигая полости таза, чаще имеет извитой ход, образует дополнительные петли и более «острые» естественные анатомические углы [30, 34].

Нормальная скорость кишечного транзита у женщин ниже приблизительно на 14 ч [5]. Эти различия нивелируются в постменопаузе, что отражает роль половых гормонов в регуляции моторной активности кишечника [32].

Обычно первые симптомы запоров возникают с менархе, и в дальнейшем двигательная активность кишечника варьирует в зависимости от фазы менструального цикла, как правило, снижаясь перед менструацией [28, 37]. Наиболее часто в практике акушера-гинеколога запоры ассоциированы со следующими состояниями: беременность, послеродовый период; предменструальный синдром; первичная дисменорея; эндометриоз, миома матки; воспалительные заболевания органов малого таза, пролапс гениталий.

Запоры у беременных

Запоры в период беременности встречаются в 25–40% случаев [2, 6, 27] и ведущую роль в их возникновении играют гормональные факторы. Растущий с ранних сроков беременности уровень *прогестерона* (ПГ) оказывает физиологическое неселективное релаксирующее воздействие не только на миометрий, но и на гладкую мускулатуру органов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), повышая порог возбудимости гладкой мускулатуры к различным стимулам [24, 36]. Параллельно с ростом уровня ПГ во время беременности отмечается снижение концентрации

мотилина, гастроинтестинального гормона-регулятора моторики ЖКТ [8, 38]. Результатом этих изменений становится уменьшение сократительной активности желчного пузыря [18, 19], а недостаточное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку вносит дополнительный вклад в развитие запора у беременных. Одновременно рост уровня релаксина обеспечивает необходимое расслабление гладкомышечных клеток сосудов и матки и вместе с тем гладкой мускулатуры кишечника посредством активации синтеза оксида азота [4, 31].

Свой вклад в нарушение моторной функции кишечника вносят и эстрогены. В недавних исследованиях показано участие эстрогенов в повышении абсорбции воды в толстой кишке, благодаря чему во время беременности объем циркулирующей плазмы увеличиваться на 50%. Преобладающим механизмом абсорбции воды является ее пассивный транспорт вслед за ионами натрия при участии белка-переносчика апикальной мембраны колоноцита — *sodium/hydrogen exchanger-3* (NHE3) [1]. Экспрессия NHE3-протеина в проксимальных отделах толстой кишки с ростом срока беременности увеличивается [7] одновременно со значительным повышением плотности эстрогеновых рецепторов типа β (ER β). Результатом этих процессов является уменьшение объема и уплотнение каловых масс, оказывающих недостаточный стимулирующий эффект на механорецепторы толстой кишки и, как следствие замедление кишечного транзита.

К другим причинам нарушения функции кишечника в период беременности относятся факторы образа жизни: изменение рациона питания с уменьшением количества пищевых волокон, снижение приема суточного объема жидкости, иногда рекомендуемое при гестозах, а также ограничение физической активности. С другой стороны, по мере увеличения срока беременности растущая беременная матка может оказывать механическое давление на толстую кишку. Некоторые медикаменты, назначаемые во время беременности, могут тормозить моторную функцию кишечника (препараты железа, магния, спазмолитические и β -миметические средства, прогестины) [23].

Наличие длительного запора во время беременности может оказывать неблагоприятное воздействие на состав кишечной микрофлоры, проницаемость кишечного барьера и приводить к изменению микробиоценоза половых путей и иммунного статуса. Длительное натуживание при дефека-

ции способствует повышению тонуса миометрия и может явиться причиной возникновения угрозы прерывания беременности.

Диагностика

При обследовании беременных женщин, страдающих запорами, следует учитывать такие дополнительные причины снижения функциональной активности кишечника, как субклинический гипотиреоз, дефицит кальция, гестационный диабет, которые могут манифестировать во время беременности. В этот период запоры чаще носят функциональный характер, однако в случаях тяжелых запоров или при наличии «симптомов тревоги» (анемия, немотивированное снижение массы тела, появление крови в кале, постоянные интенсивные боли в животе, лихорадка, лейкоцитоз и пр.) следует исключать органические причины заболевания. В этом случае в первом и втором триместрах беременности возможно проведение сигмоскопии. Из лучевых методов диагностики безопасной у беременных является магнитно-резонансная томография без контрастирования.

Лечение

Подход к лечению запоров у беременных не отличается от общепринятого и включает два этапа. На *первом этапе* проводится коррекция рациона и режима питания и питьевого режима с употреблением не менее 1,5–2 л жидкости в сутки. Рекомендуются дозированная физическая нагрузка. По возможности следует уменьшить дозы или отменить прием препаратов, способствующих развитию запора. На *втором этапе* при недостаточной эффективности вышеуказанных мер назначается медикаментозная терапия. Лекарственные средства должны быть безопасными для матери и плода и оказывать необходимый терапевтический эффект в минимальных дозах. Согласно рекомендациям FDA, в современном спектре слабительных средств лишь ограниченное число препаратов может считаться приемлемым для длительного применения у беременных [20].

Стимулирующие слабительные. Производные антрохинона (препараты ревеня, крушины) обладают тератогенным действием и абсолютно противопоказаны в период беременности. Применение сенны и бисакодила короткими курсами не ассоциируется с неблагоприятным влиянием на плод, однако может вызывать спастические боли в животе, диарею и гипертонус миометрия.

Касторовое масло обладает выраженным стимулирующим действием на сократительную деятельность миометрия, а его применение при беременности категорически противопоказано [20].

Популярностью у беременных для лечения запоров пользуются ректальные свечи с глицерином. Но в основе их действия лежит раздражающий эффект, и длительное применение может

приводить к развитию воспалительных изменений слизистой оболочки прямой кишки.

Слабительные, увеличивающие объем кишечного содержимого. Использование пищевых волокон достоверно увеличивает частоту дефекаций у беременных женщин, страдающих запорами [16]. Но употребление грубых пищевых волокон, таких как отруби, может способствовать возникновению вздутия и болей в животе. Предпочтение следует отдавать растворимым пищевым волокнам, содержащимся во фруктах и овощах.

Препараты макрогола (полиэтиленгликоля) являются инертными веществами, практически не абсорбируются в кишечнике и могут применяться в период беременности.

Растворимые пищевые волокна в составе псиллума адсорбируют воду, приобретают гелеобразную вязкую структуру, ферментируются кишечной микрофлорой и оказывают мягкий слабительный эффект. При применении псиллума не требуется приема дополнительного, свыше физиологического, объема воды, что, безусловно, является преимуществом, особенно на поздних сроках беременности.

Осмотические слабительные увеличивают объем каловых масс за счет задержки жидкости в просвете толстой кишки.

Беременным следует избегать длительного или частого применения солевых слабительных (соли магния, натрия) из-за их неблагоприятного влияния на электролитный обмен.

Лактулоза представляет собой неабсорбируемый кишечной стенкой дисахарид, который расщепляется с образованием короткоцепочечных жирных кислот. Повышение в результате этих процессов в просвете кишечника осмотического давления, увеличение объема и закисление содержимого кишечника стимулируют кишечную перистальтику. Побочными эффектами метаболизма лактулозы кишечной микробиотой в некоторых случаях являются повышенное газообразование, метеоризм, боли в животе, диарея.

Слабительные, размягчающие каловые массы. Вазелиновое масло, глицерин противопоказаны во время беременности из-за нарушения абсорбции в кишечнике жирорастворимых витаминов, опасности развития послеродовых кровотечений и геморрагических осложнений у плода. При возникновении эпизодического запора или на начальном этапе лечения хронического запора возможно непродолжительное применение микроклизм Микролакс, содержащих натрия цитрат, натрия лаурилсульфоацетат и сорбитол. В основе слабительного эффекта препарата лежит его способность к разжижению и размягчению находящихся в прямой кишке каловых масс и облегчению процесса дефекации.

Запоры в послеродовом периоде

Запоры часто осложняют течение послеродового периода. Причинами запора в этот период являются слабость мышц перерастянутой передней брюшной стенки и промежности, снижение анальной чувствительности, низкая физическая активность, недостаточный прием жидкости и пищевых волокон, изменение гормонального фона, боязнь натуживания из-за наличия швов на промежности или передней брюшной стенке после операции кесарева сечения, а также боли при геморрое, прием обезболивающих и спазмолитических средств.

Лечение

В первую очередь пациенткам рекомендуется коррекция питьевого режима и увеличение в рационе продуктов, богатых пищевыми волокнами. Если указанные меры оказываются неэффективными, назначаются слабительные средства. Основное требование к препаратам, применяемым в период лактации, является отсутствие секреции в грудное молоко.

В раннем послеродовом периоде к препаратам выбора относятся слабительные, размягчающие каловые массы, особенно у пациенток с травмой промежности. Одним из таких препаратов является препарат Микролакс в форме микроклизм. Препарат безопасен при грудном вскармливании и, как и все препараты данной группы, предназначен для непродолжительного применения.

Для более длительного использования в послеродовом периоде и периоде лактации безопасными являются слабительные, увеличивающие объем каловых масс (семена подорожника, макрогол), осмотические слабительные (лактолоза). Стимулирующие слабительные (бисакодил, пикосульфат натрия) и их метаболиты не обнаруживаются в грудном молоке, тем не менее, их применение следует ограничивать лишь эпизодическими приемами [10].

Гинекологическая практика

Взаимосвязь гинекологических заболеваний с болезнями кишечника определяется общими патогенетическими факторами, среди которых и гормональные воздействия, и средовые влияния, в том числе особенности питания.

Огромная разница частоты болезни Крона и язвенного колита в развивающихся и индустриально развитых странах служит аргументом в пользу зависимости развития этих заболеваний от соотношения в рационе питания пищевых волокон и легко усвояемых углеводов. Аналогичные особенности питания лежат в основе ряда гинекологических патологических состояний, например, тех из них, которые ассоциированы с нарушениями метаболизма и эндокринного гомеостаза.

Пищевые волокна предоставляют субстрат для роста здоровой микрофлоры и конвертируются в кишечнике в короткоцепочные жирные кислоты (в частности, бутират). Бутират является эссенциальным нутриентом для колоноцитов, ω -3 жирные кислоты служат предшественниками противовоспалительных лейкотриенов 3 и 5, в то время как ω -6 жирные кислоты участвуют в образовании провоспалительных лейкотриенов 4 и 6. Экзогенные антиоксиданты, такие как каротиноиды, витамины С и Е, защищают колоноциты от окислительного стресса, но аналогичную роль они выполняют в процессе овуляции, предохраняя яичники от повреждающего действия избытка свободных радикалов. Низкое потребление антиоксидантов и неблагоприятное соотношение ω -3 и ω -6 жирных кислот являются важным причинным фактором в патогенезе болезни Крона и, вероятно, язвенного колита, одновременно обеспечивая повышенный риск формирования функциональных нарушений менструального цикла.

Гинекологические заболевания репродуктивного периода жизни женщин, при которых повышена вероятность запоров, патогенетически взаимосвязаны с развитием синдрома раздраженного кишечника. Надо сказать, что в западных странах у женщин в 1,5–2 раза чаще развивается данная патология, и женский пол представляет независимый фактор риска развития постинфекционного СРК. Интересно, что специфичными для женщин являются формы СРК с преобладанием запоров и метеоризма. Женщины, страдающие СРК, часто отмечают усиление симптомов в предменструальный период и во время менструации, что подтверждает зависимость заболевания от гормональных флуктуаций [13, 14]. Во время беременности на фоне высоких, но стабильных концентраций гормонов симптомы СРК ослабевают. Вместе с тем у женщин после 40 лет наблюдается снижение заболеваемости СРК, а в постменопаузе — уменьшение тяжести или в некоторых случаях даже исчезновение симптомов СРК. Подавление циклических колебаний половых гормонов при приеме *комбинированных оральных контрацептивов* (КОК) может снижать выраженность абдоминальных проявлений СРК.

Наибольшим эффектом в отношении симптомов СРК обладают эстрогены, играющие существенную роль в регуляции процессов восприятия боли. Так, перед и во время менструации при резком падении уровня эстрадиола снижается порог болевой чувствительности [15]. Это влияние реализуется в *центральной нервной системе* (ЦНС) за счет снижения числа μ -опиоидных рецепторов, уменьшения серотонинергического постсинаптического ответа и усиления ответной реакции на стресс через кортиколиберин-сигнальные пути. В кишечнике, благодаря регулированию экспрессии 5-HT 3-серотониновых рецепторов, спад

концентраций эстрогенов ассоциируется с проноциптивным и прокинетическим эффектами. С другой стороны, провоспалительные свойства эстрогенов определяют у предрасположенных лиц развитие локальных иммунных нарушений (дисбаланс цитокинов, увеличение числа тучных клеток в слизистой оболочке кишечника). Эстрогены регулируют стресс-зависимую ответную моторную и секреторную реакции на уровне кишечника не только при участии ЦНС, но и через периферические кортиколиберин-сигнальные пути.

Лечение при СРК является одной из актуальных проблем гастроэнтерологии. Сложный и до конца не изученный патогенез заболевания [21], многообразие клинических проявлений определяют широкий спектр назначаемых медикаментов [26]:

- Селективные миотропные спазмолитики.
- Слабительные препараты.
- Кишечные антисептики.
- Противодиарейные средства.
- Про- и пребиотики.
- Агонисты и антагонисты серотониновых рецепторов.
- Психотропные препараты (транквилизаторы, антидепрессанты).

В некоторых исследованиях рассматривается положительное влияние КОК в пролонгированном режиме и агонистов гонадолиберина при лечении СРК [13, 22], особенно у женщин с зависимостью выраженности симптомов от фазы менструального цикла.

Однако гормональные препараты, уменьшая выраженность болевого синдрома и метеоризма, оказываются не всегда эффективными в отношении запора или могут сами провоцировать его возникновение или усугубление. В этих случаях для устранения запоров пациенткам могут назначаться курсы лечения осмотическими или слабительными средствами, увеличивающими объем каловых масс. К недостаткам указанных препаратов относится отсроченный слабительный эффект. В связи с этим на начальном этапе терапии рекомендуется применение микроклизм Микролакс, что позволяет достигать опорожнения кишечника уже с первого дня лечения.

К гинекологическим заболеваниям, зависимым от гормональных флуктуаций, относятся *предменструальный синдром* (ПМС), дисменорея и эндометриоз [9]. Каждое из перечисленных заболеваний обладает характерной клинической картиной и должно лечиться гинекологом. Жалобы на запоры у таких больных рассматриваются в контексте дифференциальной диагностики, поскольку могут в равной степени служить проявлениями гинекологической патологии (например, поражение кишечника при ретроцервикальном эндометриозе, вариант вегетативной реакции при дисменорее или ПМС) либо симптомом заболевания кишечника, в том числе СРК. Кроме того, часто сложно

дифференцировать проявления СРК и синдрома хронической тазовой боли. По некоторым данным, у пациенток с СРК хроническая тазовая боль отмечается в 14% случаев, в то же время при наличии синдрома хронической тазовой боли симптомы СРК могут присутствовать в 29–79% наблюдений [21].

Нарушения функции кишечника в виде метеоризма и учащенного жидкого стула нередко сопровождают идиопатическую дисменорею. В основе формирования болезненных менструаций при идиопатической дисменорее лежит локальная гиперэстрогения и избыточная продукция простагландинов E2 и F2a, которые являются мощными стимуляторами сократительной активности миометрия. Действие простагландинов на кишечную функцию заключается в нарушении трансэпителиального транспорта ионов, стимуляции продукции слизи в просвет кишечника и секреции бикарбонатов, а также усилении моторной активности [9, 35].

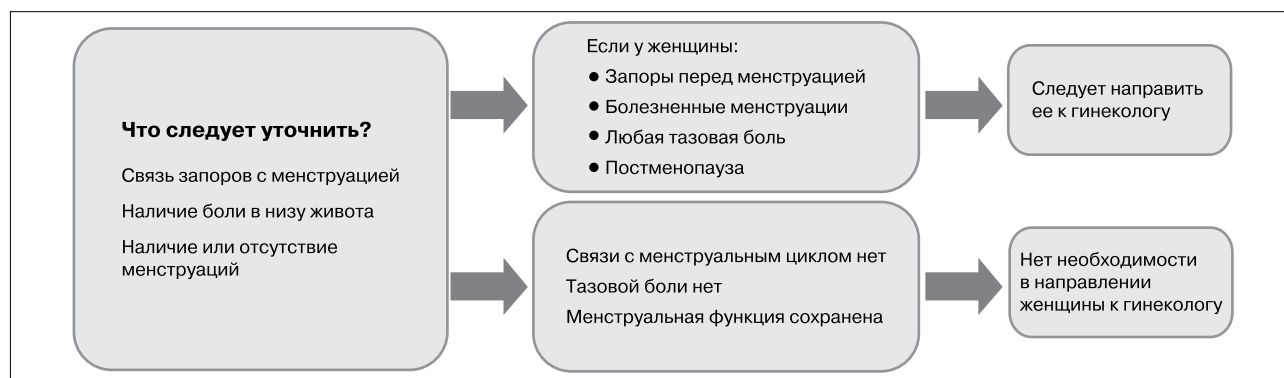
Патогенетически обоснованными при лечении идиопатической дисменореи являются меры, направленные на снижение концентрации простагландинов в период менструации или на стабилизацию уровней эстрогенов. В этих случаях эффективным представляется использование нестероидных противовоспалительных средств перед и во время менструации или назначение КОК. Указанные препараты позволяют не только купировать симптомы дисменореи, но и нормализуют сочетанные с ней расстройства функции кишечника.

Пролапс гениталий

В постменопаузе актуальной проблемой, ассоциированной с запорами, становится несостоятельность мышц тазового дна. С наступлением менопаузы снижение уровня эстрогенов приводит к дистрофическим изменениям связочного и мышечного аппарата тазового дна. Дополнительным фактором становятся травмы промежности, полученные при родах. Препятствие при дефекации создается при расширении аноректального угла, ослаблении мышц, участвующих в дефекации, и более вертикальной ориентации прямой кишки, приводящих к слабости тазового дна.

Слабость мышц тазового дна нередко сочетается с ректоцеле. Ректоцеле — это пролабирование передней стенки прямой кишки или задней стенки влагалища в просвет влагалища. Этот анатомический дефект связан с верхним, нижним или латеральным разрывом и центральным перерастяжением ректовагинальной фасции ниже мышцеlevatorов [24, 29]. Клиническими признаками ректоцеле являются чувство неполного опорожнения прямой кишки, ощущение «препятствия» при дефекации. Давление пальцем на промежность

Алгоритм обследования пациенток, страдающих запорами



облегчает процесс дефекации. При бимануальном исследовании у пациенток с ректоцеле обнаруживается дефект передней стенки прямой кишки. Рентгенологическими признаками (дефекография) недостаточности тазового дна является опущение промежности более чем на 4 см [11, 17]. Ректоцеле считается клинически значимым при величине более 3 см. Информативным методом исследования при нарушении функции тазового дна является ультразвуковое исследование. При ректоцеле определяются сонографические признаки деформации и мешковидного выпячивания передней стенки прямой кишки при осмотре в продольной проекции.

Лечение включает консервативный и хирургический этапы. На этапе консервативного лечения — это коррекция рациона питания и питьевого режима, применение стимулирующих и осмотических слабительных, физиотерапия, гимнастика для укрепления мышц тазового дна, водные процедуры. Однако в ряде случаев эффект от данных мероприятий оказывается неполным и с возрастом, по мере прогрессирования дистрофических изменений в связочном и мышечном аппарате малого таза, единственным результативным методом лечения является хирургическая коррекция

пролапса гениталий [3], заключающаяся в пластике мышц тазового дна и влагалища трансвагинальным или перинеоанальным доступом.

Заключение

Таким образом, расстройства функции кишечника у женщин являются междисциплинарной проблемой. У пациенток с наличием запоров для выявления этиологии нарушения функции кишечника и оптимизации дальнейшей тактики ведения на этапе сбора анамнеза следует уделять внимание не только гастроэнтерологическим симптомам, но и их возможной связи с менструальным циклом, репродуктивным статусом и гинекологической патологией (см. рисунок). Запоры при гинекологических заболеваниях требуют лечения, поскольку нарушение функции кишечника в большинстве случаев осложняет течение заболевания и снижает эффективность терапии.

Представляется целесообразным использование препарата Микролакс на начальном этапе лечения хронических функциональных запоров и при эпизодических запорах, ассоциированных с различными состояниями в акушерстве и гинекологии.

Список литературы

1. Ерофеев Н.П., Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии. Санкт-Петербург: Форте Принт, 2012:с. 56.
1. Yerofeyev N.P., Radchenko V.G., Seliverstov P.V. Clinical physiology of the colon. Mechanisms of action of short-chain fatty acids in normal conditions and disease. Saint Petersburg: Forte Print, 2012: с. 56.
2. Лоуренс Д.Р., Беннетт П.Н. Клиническая фармакология: Пер. с англ. М.: Медицина, 1988; 2:238 с.
2. Laurence D.R., Bennett P.N. Clinical pharmacology: English transl. М.: Meditsina, 1988; 2:238 p.
3. Попов А.А., Мананникова Т.Н., Шагинян Г.Г., Мачанските О.В., Рамазанов М.Р., Чечнева М.А., Кирюшкина О.Г. Современный подход к коррекции ректоцеле у гинекологических больных с пролапсом гениталий. Рос вестн акушера-гинеколога 2006; 6(2):67-71.
3. Popov A.A., Manannikova T.N., Shaginyan G.G., Machanskite O.V., Ramazanov M.R., Chechneva M.A., Kiryushkina O.G. Modern approach to rectocele treatment at gynecologic patients with genital prolapse. Ros vestn akushera-ginekologa 2006; 6(2):67-71.
4. Bani D., Baccari M.C., Quattrone S., Nistri S., Calamai F., Bigazzi M., Bani Sacchi T. Relaxin depresses small bowel motility through a nitric oxide-mediated mechanism. Studies in mice. Biol Reprod 2002; 66(3):778-84.
5. Bouchoucha M., Thomas S.R. Error analysis of classic colonic transit time estimates. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000; 279(3):520-7.
6. Bradley C.S., et al. Constipation in pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors. Obstet Gynecol 2007; 66(11):1351-1357.
7. Chojookhuu N., Sato Y., Nishino T., Endo D., Hishikawa Y., Koji T. Estrogen-dependent regulation of sodium/hydrogen exchanger-3 (NHE3) expression via

- estrogen receptor β in proximal colon of pregnant mice. *Histochem Cell Biol* 2012; 137(5):575-87.
8. *Christofides N., Ghatei M., Bloom S., Borberg C., Gillmer M.* Decreased plasma motilin concentrations in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285(6353):1453-4.
 9. *Coco A.S.* Primary dysmenorrhea. *Am Fam Physician* 1999; 60 (2):489-96.
 10. *Friedrich C., Richter E., Trommeshauser D., de Kruif S., van Iersel T., Mandel K., Gessner U.* Absence of excretion of the active moiety of bisacodyl and sodium picosulfate into human breast milk: an open-label, parallel-group, multiple-dose study in healthy lactating women. *Drug Metab Pharmacokinet* 2011; 26(5):458-64.
 11. *Halligan S., Bertram C.I.* Is barium trapping in rectoceles significant? *Dis Colon Rectum* 1995; 38:764-8.
 12. *Harari D., Gurwitz J.H., Avorn J., Bohn R., Minaker K.L.* Bowel habit in relation to age and gender. Findings from the National Health Interview Survey and clinical implications. *Arch Intern Med* 1996; 156:315-20.
 13. *Heitkemper M.M., Cain K.C., Jarrett M.E., Burr R.L., Hertig V., Bond E.F.* Symptoms across the menstrual cycle in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:420-30.
 14. *Hoechstetter L., et al.* Gastrointestinal transit: the effect of the menstrual cycle. *Gastroenterology* 1981; 80(6):1497-500.
 15. *Houghton L.A., Lea R., Jackson N., Whorwell P.J.* The menstrual cycle affects rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome but not healthy volunteers. *Gut* 2002; 50(4):471-4.
 16. *Jewell D.J., Young G.* Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD001142.
 17. *Karasick S., Karasick D., Karasick S.R.* Functional disorders of the anus and rectum: findings on defecography. *AJR* 1993; 160:777-82.
 18. *Kern F. Jr., Everson G.T., DeMark B., et al.* Biliary lipids, bile acids, and gallbladder function in the human female. Effects of pregnancy and the ovulatory cycle. *J Clin Invest* 1981; 68:1229-42.
 19. *Kiaii B., Xu Q.W., Shaffer E.A.* The basis for progesterone impairment of gallbladder contractility in male guinea pigs *in vitro*. *J Surg Res* 1998; 79 (2):97-102.
 20. *Mahadevan U., Kane S.* American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131(1):283-311.
 21. *Manabe N., Tanaka T., Hata J., Kusunoki H., Harumam K.* Pathophysiology underlying irritable bowel syndrome — from the viewpoint of dysfunction of autonomic nervous system activity. *J Smooth Muscle Res* 2009; 45 (1):15-23.
 22. *Mathias J.R., Clench M.H., et al.* Effect of leuprolide acetate in patients with moderate to severe functional bowel disease. Double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1155-62.
 23. *Meier P.R., Nickerson H.J., Olson K.A., et al.* Prevention of iron deficiency anemia in adolescent and adult pregnancies. *Clin Med Res* 2003; 1:29-36.
 24. *Norton P.A.* Pelvic floor disorders: the role of fascia and ligaments. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36(4):926-38.
 25. *Pare P., Ferrazzi S., Thompson W.G., Irvine E.J., Rance L.* An epidemiological survey of constipation in canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3130-7.
 26. *Pohl D., Tutuian R., Fried M.* Pharmacologic treatment of constipation: what is new? *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8(6):724-8.
 27. *Ponce J., et al.* Constipation during pregnancy: a longitudinal survey based on self-reported symptoms and the Rome II criteria. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20:56-61.
 28. *Rees W.D., Rhodes J. Wald A., van Thiel D.H.* Altered bowel habit and menstruation. *Lancet* 1976; 1(7982):475.
 29. *Rosato G.O.* Rectoceles and perineal hernias. In: *D.E. Beck, S.D. Wexner*, eds. *Fundamentals of Anorectal Surgery*. London: WB Saunders; 1998:99-114.
 30. *Rowland R.S., Bell G.D., Dogramadzi S., Allen C.* Colonoscopy aided by magnetic 3D imaging: Is the technique sufficiently sensitive to detect differences between men and women? *Med Biol Eng Comput* 1999; 37:673-9.
 31. *Shah S., Hobbs A., Singh R., Cuevas J., Ignarro L.J., Chaudhuri G.* Gastrointestinal motility during pregnancy: role of nitrgic component of NANC nerves. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279(4):1478-85.
 32. *Soffer E.E., Kongara K., Achkar J.P., Gannon J.* Colonic motor function in humans is not affected by gender. *Dig Dis Sci* 2000; 45(7):1281-4.
 33. *Stewart W.F., Liberman J.N., Sandler R.S., et al.* Epidemiology of Constipation (EPOC) study in the United States: relation of clinical subtypes to sociodemographic features. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3530-40.
 34. *Streett S.E.* Endoscopic colorectal cancer screening in women: Can we do better? *Gastrointest Endosc* 2007; 65:1047-9.
 35. *Takeuchi K., Kato S., Tanaka A.* Gastrointestinal protective action of prostaglandin E2 and EP receptor subtypes. In: *Cho C.-H., Wang J.-Y.*, eds. *Gastrointestinal Mucosal Repair and Experimental Therapeutics*. Basel, Switzerland: Karger, 2002:227-42.
 36. *Xiao Z.L., Pricolo V., Biancani P., Behar J.* Role of progesterone signaling in the regulation of G-protein levels in female chronic constipation. *Gastroenterology* 2005; 128(3):667-75.
 37. *Wald A., Van Thiel D.H., Hoechstetter L., et al.* Gastrointestinal transit: the effect of the menstrual cycle. *Gastroenterology* 1981; 80(6):1497-500.
 38. *Zygmunt M., Heilmann L., Berg C., et al.* Local and systemic tolerability of magnesiumsulphate for tocolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107:168-75.

Эффективность препаратов месалазина у больных язвенным колитом с трофологическими нарушениями

А. В. Королёв, О. С. Шифрин, О. З. Охлобыстина,
Л. Н. Андросова, Ю. О. Сидорина

*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*

Efficacy of mesalazine at ulcerative colitis with nutritional failure

A.V. Korolyov, O.S. Shifrin, O.Z. Okhlobystina, L.N. Androsova, Yu.O. Sidorina

*Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty and 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,
Moscow, the Russian Federation*

Цель исследования. Уточнить связь между состоянием трофологического статуса, тяжестью обострения у больных язвенным колитом (ЯК) и эффективностью использования препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) для достижения клинической ремиссии.

Основные положения. Состояние трофологического статуса, безусловно, влияет на течение хронических заболеваний, в том числе и ЯК. В случаях дефицита питания при обострении ЯК у больных отмечается увеличение времени достижения ремиссии, более длинный койко-день. Избыточное же питание, вероятно, также может вызывать утяжеление течения ЯК, поскольку влияет на значимые звенья патогенеза. В данной статье обсуждается возможная связь между состоянием трофологического статуса и достижением клинической ремиссии, а также между трофологической недостаточностью

Aim of investigation. To specify relation between trophological status, severity of relapse of *ulcerative colitis* (UC) and efficacy of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) for achievement of clinical remission.

Summary. Nutritional status plays important role for body recovery at relapse of chronic diseases, including UC. At patients with nutritional failure remission achievement time becomes longer, bed-stay duration is increased. On the other hand, overweight patients often have more severe course of UC, as it affects important pathogenic processes. This article discusses possible links between trophological status and achievement of clinical remission, as well as between nutritional failure at UC and efficacy of mesalazine monotherapy.

Conclusion. More severe course of UC, long bed-stay, lower mesalazine efficacy are marked at patients with nutritional failure in comparison with those scores at patients with normal trophological status. At over-

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, 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 head of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH N 2 State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Королёв Александр Владимирович — заочный аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней им. В. Х. Василенко, УКБ № 2. Контактная информация: akorolew7@ya.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская д. 1, стр. 1

Korolyov Aleksandr V — extramural post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», doctor of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH N2. Contact information: akorolew7@ya.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

у больных ЯК и эффективностью монотерапии месалазином у данной категории пациентов.

Заключение. Более тяжелое течение ЯК, длительный койко-день, менее эффективная терапия препаратами месалазина отмечаются у больных с трофологической недостаточностью по сравнению с таковыми показателями у пациентов с нормальным трофологическим статусом. У больных с избыточным питанием по сравнению с лицами с нормальным трофологическим статусом существенной разницы в указанных показателях нами не отмечалось.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, препараты 5-аминосалициловой кислоты, трофологический статус.

weight patients in comparison with patients with normal nutritional status no significant differences in specified parameters is observed.

Key words: ulcerative colitis, 5-aminosalicylic acid, nutritional status.

Понятие трофологического статуса дает нам информацию о структурно-функциональном состоянии органов и систем — мышц, жировых резервов, белков крови и т. д., обусловленном предшествующим питанием, конституциональными и возрастными особенностями организма, наличием изменений в обмене веществ вследствие заболеваний и травм [1]. Своевременная диагностика изменений трофологического статуса позволяет более точно спрогнозировать и скорректировать возможные неблагоприятные исходы: предупредить развитие осложнений, снизить риск летальности.

Источником энергетических и пластических субстратов в условиях голодания и воспаления выступают жировая и мышечная ткани. Актуальный объем белково-жировых запасов во многом влияет на процесс восстановления жизнедеятельности организма, заживления ран. При воспалении происходит изменение обмена веществ в тканях. В мышечной ткани вначале отмечается уменьшение синтеза белка, затем начинают преобладать процессы катаболизма, позволяющие высвободить из «мышечного депо» аминокислоты. В дальнейшем они используются в качестве субстратов для глюконеогенеза, синтеза острофазовых белков и белков иммунной системы, принимают участие в процессах заживления ран. Из жировой ткани высвобождаются свободные жирные кислоты и глицерол, которые участвуют в бета-окислении, образовании кетонных тел, глюконеогенезе, восстановлении мембран клеток [2, 3]. В случае низких запасов мышечных и жировых тканей у больных развивается белково-энергетическая недостаточность — состояние, приводящее к уменьшению массы тела и изменению компонентного состава тела [1, 2]. Получить самое общее представление о трофологическом статусе можно измерив показатель *индекса массы тела* (ИМТ), оценив кожно-жировую складку на трицепсе, рассчитав окружность мышц плеча (табл. 1).

В терапевтической практике трофологический статус играет значительную прогностическую роль. У пациентов с дефицитом питания отмечается снижение активности клеточного иммунитета, что увеличивает риск развития оппортунистических инфекций, обуславливает более медленное выздоровление, заживление ран и, как следствие, более длительное пребывание в стационаре и большие расходы на лечение, повышенную летальность [1, 2, 4]. Например, дефицит питания у больных циррозом печени — неблагоприятный фактор для выживания, при этом увеличивается опасность развития почечной недостаточности, определяются более низкие значения протромбинового индекса [5].

При *воспалительных заболеваниях кишечника* (ВЗК) дефицит питания более выражен у пациентов с *болезнью Крона* (БК) и встречается в 30–85% случаев, а при *язвенном колите* (ЯК) наблюдается у 30% больных [1, 4, 6, 7]. К причинам развития дефицита питания у больных ВЗК относятся катаболическая направленность процессов вследствие воспаления, потери белка и эритроцитов с калом, мальабсорбции при поражении тонкой кишки [7, 8].

При БК у больных с дефицитом питания по сравнению с пациентами с нормальным трофологическим статусом отмечается более длительное время достижения ремиссии [8]. Трофологическая недостаточность в этих случаях часто сочетается с дефицитом витаминов D, K, кальция, появлением остеопороза [9]. Развитие же трофологической недостаточности у больных ЯК связано с тяжестью заболевания: чем тяжелее протекает воспалительный процесс, тем больше риск возникновения трофологической недостаточности [7, 8]. Дефицит массы тела у этих пациентов ассоциируется с риском развития остеопороза, витаминной недостаточности, анемии, гипопроteinемии [10]. Дефицит питания, низкий уровень гемоглобина и белка выступают факторами высокого риска летальности и колэктомии [11].

Таблица 1

Антропометрические показатели трофологического статуса [1]

Показатели	Избыточное питание	Норма	Недостаточность питания		
			легкая	умеренная	тяжелая
ИМТ, кг/м ²	>26,0	26,0–18,6	18,5–17,0	16,9–15,0	<15,0
Окружность плеча (ОП), см:					
у мужчин	>29,0	29,0–26,0	25,9–23,0	22,9–20,0	<20,0
у женщин	>28,0	28,0–25,0	24,9–22,5	22,4–19,5	<19,5
Толщина складки над трицепсом (КЖСТ), мм:					
у мужчин	>10,5	10,5–9,5	9,4–8,4	8,3–7,4	<7,4
у женщин	>14,5	14,5–13,0	12,9–11,6	11,5–10,1	<10,1
Окружность мышц плеча (ОМП), см:					
у мужчин	—	25,7–23,0	22,9–20,5	20,4–18,0	<18,0
у женщин	—	23,5–21,0	20,9–18,8	18,7–16,5	<16,5

Избыточное количество жировой ткани также оказывает влияние на значимые звенья патогенеза ВЗК. У тучных людей, не болеющих ВЗК, доказано изменение в микрофлоре кишечника в сторону штаммов, увеличение числа которых способно оказывать токсичное воздействие на слизистую оболочку кишки [12]. Некоторые авторы отмечают признаки синдрома избыточного микробного роста у тучных людей [12, 13], при этом в крови определяется увеличенное количество эндотоксинов, что может говорить о повышенной проницаемости кишечной стенки [13]. Более того, в анализах кала у тучных людей повышено количество кальпротектина, что свидетельствует о развитии воспалительных изменений слизистой, однако при снижении массы тела уровень кальпротектина нормализуется [14]. Сама жировая ткань продуцирует провоспалительные цитокины (ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6) [15, 16], что также дополнительно может активировать иммунную систему.

В нашей клинике проведено наблюдение за группой больных ЯК (87 человек — 42 мужчины и 45 женщин), достигших клинической ремиссии в результате консервативной терапии. Средний возраст составлял 32,9±12,2 года. Больные были разделены в зависимости от трофологического статуса на три группы: с трофологической недостаточностью (20/23%), с нормальным статусом (40/46%), с избыточным питанием (27/31%). В ходе наблюдения оценивали тяжесть заболевания, длительность достижения ремиссии и эффективность терапии в каждой из указанных групп. Разделение пациентов на группы по параметрам трофологического статуса осуществлялось на основании соматометрических показателей (ИМТ, ОМП, ОП, КЖСТ), результатов клинического (лейкоциты, лимфоциты) и биохимического (общий белок, альбумин, трансферрин) анализов крови, с учетом липидного спектра.

Для оценки тяжести состояния проводили клиническое обследование больных, общий ана-

лиз крови (лейкоциты, лейкоцитарная формула, гемоглобин, СОЭ), биохимический анализ крови (содержание железа, альбумина, билирубина, электролитов), определяли уровень *C-реактивного белка* (СРБ), цитокинов, выполняли общий анализ мочи и кала, *эзогастродуоденоскопию* (ЭГДС), колоноскопию с забором биопсийного материала. Активность заболевания измеряли по шкале Truelove–Witts.

Статистическая обработка проводилась с применением электронных таблиц Excel-2007 и IBM SPSS statistic 21. Использовался критерий χ^2 . Получены следующие данные (табл. 2).

Первую группу представляли пациенты с трофологической недостаточностью — 20 человек (12 женщин и 8 мужчин, средний возраст 30,0±7,1 года). Среди больных этой группы у 3 (15,0%) определена низкая активность ЯК, у 9 (45%) — умеренная, у 8 (40%) — тяжелое обострение. Во вторую группу вошли больные с нормальным трофологическим статусом — 40 человек (19 мужчин и 21 женщина, средний возраст 32,3±10,0 года). У 13 (32,5%) пациентов наблюдалось легкое обострение заболевания, у 18 (45,0%) — умеренная степень обострения, у 9 (22,5%) — высокая. Третью группу составили лица с избыточным питанием — 27 человек (12 женщин и 15 мужчин, средний возраст 31,2±9,2 года). Легкое обострение отмечалось у 8 (29,6%) больных, умеренная степень — у 13 (48,2%), тяжелая — у 6 (22,2%). Таким образом, исходя из полученных данных можно сделать вывод, что более тяжелое обострение ЯК чаще встречается у лиц с трофологической недостаточностью по сравнению с больными с нормальным трофологическим статусом ($p<0,05$). Различий в частоте выявления тяжелой формы заболевания у пациентов с нормальным и избыточным трофологическим статусом не выявлено ($p=0,1$).

По длительности пребывания в стационаре больные распределились следующим образом.

Таблица 2

Распределение больных по тяжести обострения заболевания в зависимости от трофологического статуса, абс. число (%)

Показатель	Truelove–Witts I	Truelove–Witts II	Truelove–Witts III
Трофологическая недостаточность	3 (15,0)	9 (45,0)	8 (40,0)
Нормальный статус	13 (32,5)	18 (45,0)	9 (22,5)
Избыточное питание	8 (29,6)	13 (48,2)	6 (22,2)

Сравнение проводилось у пациентов с одинаковой активностью заболевания, но разным трофологическим статусом. При назначении адекватной консервативной терапии средний койко-день у больных с трофологической недостаточностью Truelove–Witts II составил $16,0 \pm 2,2$ ($n=9$), нормальным статусом — $13,2 \pm 1,6$ ($n=18$), избыточным статусом — $13,8 \pm 1,7$ ($n=13$), с трофологической недостаточностью Truelove–Witts III — $23,5 \pm 1,4$ ($n=8$), нормальным статусом — $18,9 \pm 1,7$ ($n=9$), избыточным статусом — $20,7 \pm 1,3$ ($n=6$).

Длительность пребывания в стационаре у больных в группе с трофологической недостаточностью и умеренной степенью активности заболевания составила в среднем $16,0 \pm 2,2$ дня, а при отсутствии трофологической недостаточности и у лиц с избыточным питанием при аналогичной активности процесса она была значительно ниже — соответственно $13,2 \pm 1,6$ и $13,8 \pm 1,7$ койко-дня ($p < 0,05$). У пациентов с трофологической недостаточностью и высокой степенью активности заболевания этот показатель также оказался существенно выше, чем у пациентов с нормальным и избыточным питанием и высокой степенью активности — соответственно $23,5 \pm 1,4$, $18,9 \pm 1,7$ и $20,7 \pm 1,3$ койко-дня.

Таким образом, дефицит питания как при умеренной, так и при высокой степени активности воспалительного процесса, приводит к удлинению такого важного показателя в клинической практике, как койко-день ($p < 0,05$).

Для лечения больных ЯК используются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), кортикостероиды, цитостатики (азатиоприн), препараты биологической терапии. При подборе лекарственных средств для достижения клинической ремиссии у больных с легкой и умеренной активностью заболевания обращает внимание, что монотерапия препаратами 5-АСК в группе лиц с трофологической недостаточностью оказалась эффективной в 41,7% случаев, тогда как у больных с нормальным и избыточным питанием — в 58,0 и 52,4% соответственно. Таким образом, при низкой и умеренной степени активности ЯК индукционная монотерапия препаратами 5-АСК у пациентов с нормальным трофологическим статусом и избыточным питанием продемонстрировала большую эффективность, чем у лиц с дефицитом питания ($p=0,05$).

Препараты 5-АСК — первая линия в лечении больных ЯК. При монотерапии пероральными и местными формами достижение ремиссии наблюдается в 36,8–59,6% случаев [17], заживление слизистой оболочки — до 50% [18]. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, при дистальной локализации процесса при легких и среднетяжелых обострениях лечение целесообразно начинать с использования суппозиторий или ректальной пены месалазина (1–2 г/сут), а при неэффективности подобной терапии через 2 нед к ней добавляют местные формы кортикостероидов (преднизолон в ректальных суппозиториях 10 мг 1–2 раза в сутки), далее (при неэффективности) подключают пероральные формы 5-АСК в дозе 3–4 г/сут. В случае отсутствия желаемого результата проводят терапию системными кортикостероидами — преднизолоном 0,75 мг/кг/сут и азатиоприном 2 мг/кг/сут или 6-меркаптопурином 1,5 мг/кг/сут.

При левосторонних и тотальных формах ЯК (легкой и умеренной степенях активности) наиболее обоснованно сочетать прием пероральных препаратов 5-АСК (доза месалазина 4–5 г) и местную терапию (микроклизмы 2–4 г/сут); в случае неэффективности добавляют кортикостероиды (преднизолон 1 мг/кг/сут) в сочетании с цитостатиками (азатиоприн 2 мг/кг/сут или 6-меркаптопурин 1,5 мг/кг/сут). При высокой активности заболевания терапию начинают с внутривенного введения кортикостероидов (преднизолон 2 мг/кг/сут) с дальнейшим переходом на таблетированные формы назначенного препарата. При отсутствии эффекта показано проведение индукционной терапии инфликсимабом, циклоспорином А.

По рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации препараты назначаются ступенчато в зависимости от тяжести течения процесса и результатов предыдущего лечения. В случае повторной атаки заболевания необходимо рассмотреть возможные причины ее возникновения. В том числе у больных следует исключить присоединение клостридиальной инфекции.

В значительной части наблюдений причиной повторного обострения выступает низкая приверженность пациентов к лечению. Наглядно показано, что высокая настроенность на терапию — один из основных факторов, обеспечивающих

ее эффективность. Это подразумевает необходимость удобного приема лекарственных средств для пациентов. Новый препарат — саше «Пентаса» соответствует этому требованию. Важным достоинством является то, что его можно применять однократно в сутки как при левосторонних, так и при тотальных формах ЯК без потери эффекта [20, 21]. В сравнительных исследованиях у больных, принимающих препарат однократно в течение дня, отмечалась большая приверженность к терапии, чем у принимающих его несколько раз в день [22, 23].

Клинический пример

В УКБ № 2 Первого МГМУ им И. М. Сеченова поступил больной Г., 32 лет, с жалобами на жидкий стул до 5–6 раз в сутки с примесью слизи, умеренную гематохезию, подъемы температуры тела до 37,2 °С, общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что болен с ноября 2013 г. (появились жидкий стул до 4–5 раз в сутки, гематохезия и боли в нижних отделах живота, усиливающиеся перед дефекацией и уменьшающиеся после нее, стала повышаться температура до 37,5 °С). После исключения острого инфекционного заболевания проведена колоноскопия, по результатам которой установлен диагноз язвенного колита (дистальная форма). Назначены сульфасалазин в дозе 4 г/сут, суппозитории месалазина 0,5 г 2 раза в день. Больной отметил нормализацию состояния и в дальнейшем продолжал использовать свечи месалазина. Доза сульфасалазина была снижена до 2 г/сут. Однако с февраля 2014 г. пациент на фоне относительно благополучия забывал принимать таблетированные формы препарата и использовать свечи. В дальнейшем появилась гематохезия, нарастала кратность диареи. С указанными жалобами поступил в клинику.

При поступлении состояние удовлетворительное. Кожный покров бледно-розовой окраски. Больной повышенного питания. Рост 184 см, масса тела 90 кг. ИМТ 26,6 кг/м². Окружность плеча 27 см, кожная складка над трицепсом 14 мм, окружность мышц плеча 25 см. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС 72 удара в минуту. Живот мягкий, чувствительный в нижних отделах. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Список литературы

1. *Хорошилов И.Е., Панов П.Б.* Клиническая нутрициология / Под ред. А.В. Шаброва. СПб: Эл-Би-СПб, 2009:284.
1. *Khoroshilov I.Ye., Panov P.B.* Clinical nutritiology / ed. A.V. Shabrov. SPb: El-Bi-SPb, 2009:284 p.
2. *Соботка Л.* Материалы лекций для курсов Европейской

Общий анализ крови: Нб 134,6 г/дл, эр. $4,1 \times 10^{12}/л$, л. $10,2 \times 10^9/л$, н. 43,5%, лимф. 50,4%, мон. 4,8%, эоз. 0,8%, баз. 0,4%, тр. $275,2 \times 10^9/л$, СОЭ 26 мм/ч, цв. пок. 0,93.

Биохимический анализ крови: общий белок 65 г/л, альбумин 39 г/л, глюкоза 4,2 ммоль/л; креатинин 1,2 мг/дл; натрий 144 мэкв/л; калий 5,4 мэкв/л; железо 5,1 мкмоль; кальций 2,3 ммоль/л; АлАТ 27 ед/л, АсАТ 18 ед/л; амилаза 56,9 ед/л; билирубин общий 15,4; билирубин прямой 3,8; ГГТП 137,0 ед/л (норма 28–100). Диастаза мочи 316,7 ед/л. СРБ 1,2 мг/дл (норма 0–0,8). В общем анализе мочи без патологии.

В копрограмме: положительная бензидиновая проба. При ЭГДС: эрозивно-язвенных изменений не выявлено.

Результаты колоноскопии: отмечаются признаки эрозивного проктита, отсутствие сосудистого рисунка и отечность слизистой прямой кишки.

Таким образом, у пациента с избыточным питанием был установлен диагноз: язвенный колит, дистальная форма, активность по Trulove–Witts II. Рекомендованы прием саше «Пентаса» 4 г/сут однократно и суппозитории «Пентаса», которые содержат 1 г месалазина, дважды в течение суток. В соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации доза месалазина в виде суппозитория должна быть не менее 1 г/сут. В дальнейшем после достижения клинико-эндоскопической ремиссии доза перорального месалазина была уменьшена до 2 г/сут, при этом пациент продолжал использовать и суппозитории «Пентаса» 3 раза в неделю. В настоящее время наблюдается клиническая ремиссия. Самочувствие остается удовлетворительным.

Заключение

У больных язвенным колитом при выборе тактики ведения следует принимать во внимание не только активность и локализацию воспалительного процесса. Среди прочего важно учитывать и особенности трофологического статуса, которые не входят непосредственно в распространенную оценку активности заболевания по шкале Trulove–Witts. Использование современных препаратов месалазина (саше «Пентаса») повышает настроенность пациентов на лечение и, следовательно, его эффективность.

ассоциации парентерального и энтерального питания. Петрозаводск: ИнтелТек, 2004.

2. *Sobotka L.* Lectures for training course of The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Petrozavodsk: IntelTech, 2004.
3. *Weerapan Khovidhunkit, Min-Sun Kim, Riaz A. Memon, et al.* Effects of infection and inflammation on lipid

- and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004; 45:1169-90.
4. *Щербак Г.Н., Рагимов А.А.* Энтеральное питание в многопрофильном стационаре: Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. 2-е изд., испр. и доп. М.: Практическая медицина, 2010:112.
5. *Scherbakova G.N., Ragimov A.A.* Enteric feeding in versatile hospital: Manual for postgraduate training of doctors. 2 ed., corr. M.: Prakticheskaya meditsina, 2010:112 p.
6. *Merli M., Riggio O., Dally L.* Does malnutrition affect survival in cirrhosis? *Hepatology* 1996; 23(5):1041-6.
7. *Mijač D.D., Janković G.L., Jorga J., Krstić M.N.* Nutritional status in patients with active inflammatory bowel disease: Prevalence of malnutrition and methods for routine nutritional assessment. *Eur J Intern Med* 2010; 21(4):315-9.
8. *Brooke C.* Nutrition support in the compromised gut: Meeting the nutritional needs of the acute IBD patient. *Liver & Intestinal Transplant Unit, Austin Health. AuSPEN ASM*; Nov 2011.
9. *Vadan R., Gheorghe L.S., Constantinescu A.* The prevalence of malnutrition and the evolution of nutritional status in patients with moderate to severe forms of Crohn's disease treated with Infliximab. *Clin Nutr* 2011; 30(1):86-91.
10. *Hartman C., Eliakim R., Shamir R.* Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15(21):2570-8.
11. *Boot A.M., Bouquet J., Krenning E.P.* Body composition versus bone mineral density in ulcerative colitis patients. *Inflammatory bowel disease. Gut* 1998; 42:188-94 doi:10.1136/gut.42.2.188.
12. *Skowrońska-Piekarska U., Matysiak K., Sowińska A.* The Impact of the nutritional state of patients on the results of the surgical treatment of ulcerative colitis. *Pol J Surg* 2013; 85(8), 424-32, ISSN (Print) 0032-373X, DOI:10.2478/pjs-2013-0065.
13. *Greenblum S., Turnbaugh P.J., Borenstein E.* Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease.
14. *Allan Walker W.* Obesity, innate immunity and gut inflammation. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23(6):661-6.
15. *Catalán V., Gómez-Ambrosi J., Rodríguez A., et al.* Increased levels of calprotectin in obesity are related to macrophage content: impact on inflammation and effect of weight loss. *Mol Med* 2011; 17(11-12):1157-67. Published online 2011 July 5. doi:10.2119/molmed.2011.00144. PMID: PMC3321803.
16. *Peraldi P., Spiegelman B.* TNF-alpha and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol Cell Biochem* 1998:169-71.
17. *Mohamed-Ali V., Pinkney J.H., Coppack S.W.* Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:1145-58.
18. *Peyrin-Biroulet L., Lémann M.* Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(8):870-9.
19. *Tessa E.H., Römkens M.D., Milou T., Kamp-schreur M.D., Joost P.H., Drenth M.D.* High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: Results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(11):2190-8.
20. *Geoffrey C. Nguyen M.D., PhD, FRCPC, Gilaad G., Kaplan M.D.* A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1443-50; doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01780.
21. *Bokemeyer B., Dignass A., Stijnen T., Veerman H.* Higher remission rates in patients with once-daily dosing compared to twice-daily dosing: an analysis of compliance in the once-daily vs twice-daily podium trial with mesalazine (pentasa®) sachets. ECCO Congress, Hamburg, February 5-7, 2009.
22. *Dignass A.U., Bokemeyer B., Stijnen T., Klugman T.* Impact of once-daily versus twice-daily mesalazine (pentasa®) on relief of rectal bleeding and stool frequency: results from a multinational randomised controlled trial.
23. *Poole C.D., Nielsen S.K., Currie C.J., Marteau P.* Quality of life (health-related utility) in adults with ulcerative colitis in remission versus mild/moderate and severe relapse: findings from the podium study.
24. *Flourie B., Hagege H., Tucac G., Maetz D.* Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:767-75.

Опыт ректосакропексии в лечении больных с выпадением прямой кишки

А. Ю. Титов, О. М. Бирюков, О. Ю. Фоменко, А. А. Тихонов, М. А. Войнов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Experience of rectosacropexy in treatment of patients with rectum prolapse

A. Yu. Titov, O. M. Biryukov, O. Yu. Fomenko, A. A. Tikhonov, M. A. Voynov

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

Цель исследования. Изучение на собственном опыте результатов ректосакропексии у больных с выпадением прямой кишки.

Материал и методы. В исследование включено 137 пациентов, оперированных по поводу выпадения прямой кишки в ГНЦК с января 2007 г. по декабрь 2013 г. Основную группу составили 60 (43,8%) человек, которым была выполнена ректосакропексия, в контрольной у 77 (56,2%) больных проведена заднепетлевая ректопексия.

Результаты. Контрольное обследование осуществлено у 24 (40%) пациентов основной и у 26 (33,8%) контрольной группы. Среднее время наблюдения составило соответственно $9,8 \pm 2,0$ и $34,2 \pm 17,8$ мес. Рецидив выявлен у 2 (7,6%) больных после заднепетлевой ректопексии. После оперативной коррекции ректального пролапса у пациентов обеих групп с I и II степенью недостаточности анального сфинктера диагностировано статистически достоверное улучшение тонуса последнего. Выполнение ректосакропексии корригирует синдром опущения тазового дна и эвакуаторную функцию прямой кишки. Ухудшения транзита кишечного содержимого по толстой кишке после ректосакропексии не выявлено ($p > 0,05$). После заднепетлевой ректопексии достоверно установлено ухудшение толстокишечного пассажа ($p < 0,05$).

Выводы. Ректосакропексия является эффективным методом лечения при выпадении прямой кишки и в послеоперационный период улучшает функцию

Aim of investigation. To analyze authors' experience of rectosacropexy results at prolapse of the rectum.

Material and methods. Original study included 137 patients who underwent surgery for prolapse of rectum in the State scientific center of coloproctology from January, 2007 to December, 2013. The main group have included 60 patients (43,8%) who had rectosacropexy, control group included 77 patients (56,2%) after back loop rectopexy.

Results. Control examination was carried out in 24 patients (40%) of the main and in 26 patients (33,8%) of the control group. Average time of follow-up was respectively $9,8 \pm 2,0$ months and $34,2 \pm 17,8$ months. Relapse was diagnosed in 2 patients (7,6%) after back loop rectopexy. After surgical treatment of rectal prolapse statistically significant improvement of anal sphincter pressure was diagnosed in both groups at I and II degree of sphincter insufficiency. Application of rectosacropexy corrects pelvic floor descent syndrome and evacuatory function of the rectum. No deterioration of large intestinal transit after rectosacropexy was revealed ($p > 0,05$). After back loop rectopexy deterioration of large intestinal emptying ($p < 0,05$) was significant.

Conclusions. Rectosacropexy is effective method of rectum prolapse treatment and improves function of anal sphincter in postoperative period, corrects pelvic floor descent syndrome and cause no constipation.

Key words: prolapse of rectum, rectal prolapse, rectopexy.

Титов Александр Юрьевич — доктор медицинских наук, руководитель отделения общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава РФ

Titov Aleksandr Yu — MD, PhD, head of department of general and reconstructive coloproctology, Federal government-financed institution «State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation

Войнов Михаил Андреевич — аспирант отделения общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава РФ. Контактная информация: mv28@mail.ru; 123423, Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2

Voynov Mikhail A — post-graduate student, department of general and reconstructive coloproctology, Federal government-financed institution «State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation
Contact information: mv28@mail.ru; 123423, Moscow, street Salyama Adilya, 2

анального сфинктера, корригирует синдром опущения промежности и не вызывает запоров.

Ключевые слова: выпадение прямой кишки, ректальный пролапс, ректопексия.

История лечения в случаях выпадения прямой кишки насчитывает более двух тысячелетий. За этот период было предложено множество методов оперативной коррекции данного заболевания, однако, несмотря на это, рецидивы прямокишечного выпадения после хирургических вмешательств составляют от 3,4 до 44%, а частота запоров варьирует от 15 до 75% [1–6].

До недавнего времени при выпадении прямой кишки наиболее популярной являлась заднепетлевая ректопексия (операция Уэллса). Принцип вмешательства состоит в мобилизации прямой кишки до уровня леваторов с пересечением боковых прямокишечных связок и ее фиксации к мысу крестца с помощью синтетического импланта, расположенного по задней полуокружности кишки. После выполнения операции рецидивы выпадения развиваются в 11,5% случаев, а частота послеоперационных запоров достигает 20% [7–9].

В 2004 г. D'Hooge и соавт. [10] предложили новый метод прямокишечной фиксации — ректосакропексию и сообщили о достижении хороших функциональных результатов.

Отличительной особенностью операции является мобилизация прямой кишки без пересечения боковых прямокишечных связок. У мужчин по передней полуокружности кишка мобилизуется до границы средне- и нижеампулярного отделов. У женщин операция выполняется с расщеплением ректовагинальной перегородки и мобилизацией передней стенки кишки до анального сфинктера. Синтетический имплант подшивают тремя–четырьмя нерассасывающимися швами к передней стенке прямой кишки. У женщин дополнительно к сетке фиксируется задний свод влагалища. Затем свободный конец сетки крепится к передней продольной связке крестца в области I крестцового позвонка двумя нерассасывающимися швами.

По данным литературы, частота рецидивов после ректосакропексии составляет лишь 3,4%, а запоры развиваются не более чем у 8% оперированных больных [11–13].

Целью нашего исследования явилось изучение на собственном опыте результатов ректосакропексии у больных с выпадением прямой кишки.

Материал и методы исследования

В настоящее исследование включено 137 пациентов, оперированных по поводу выпадения прямой кишки в ГНЦК с января 2007 г. по декабрь

2013 г. В основную группу включены 60 (43,8%) человек, которым выполнена ректосакропексия (по методике D'Hooge). Данный метод применяется в ГНЦК с 2011 г. Контрольную группу составили 77 (56,2%) больных, перенесших заднепетлевую ректопексию (операцию Уэллса).

При сравнении пациентов по полу и возрасту достоверных различий между группами не выявлено. В основную группу вошли 19 (31,7%) мужчин и 41 (68,3%) женщина в возрасте от 23 до 85 лет, средний возраст $50,2 \pm 16,6$ года. В контрольной группе было 24 (31,2%) мужчины и 53 (68,8%) женщины в возрасте от 19 до 76 лет, средний возраст $45,8 \pm 15,8$ года ($p > 0,05$) — табл. 1.

В исследование были включены пациенты с наружным и внутренним ректальным пролапсом.

В предоперационный период для оценки функции мышц тазового дна выполнялась дефекография. При этом оценивали положение кишки относительно лонно-копчиковой линии в покое и при натуживании, смещаемость ее при волевом сокращении, а также остаточный объем и время эвакуации из прямой кишки. Опухание промежности диагностировали в случае положения кишки в покое более $2,9 \pm 0,9$ см ниже лонно-копчиковой линии либо ее смещения более 6 см при натуживании. Декомпенсация функции мышц тазового дна устанавливалась при смещаемости аноректальной зоны при волевом сокращении менее $1,2 \pm 0,4$ см [14].

Недостаточность анального сфинктера (НАС) определяли на основании принятой в ГНЦК классификации: I степень НАС характеризовалась недержанием газов, II степень — недержанием газов и жидких компонентов кишечного содержимого, III степень — недержанием всех компонентов кала.

Для оценки моторной функции толстой кишки определяли время пассажа бариевой взвеси по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) и использовались физиологические методы исследования анального сфинктера, с помощью которых подтверждалась степень НАС.

В послеоперационный период осуществлялось контрольное клинико-инструментальное обследование, включающее тщательный сбор анамнеза и жалоб пациента, физикальный осмотр и оценку местного статуса с обязательным проведением ректороманоскопии. В план инструментального обследования входила дефекография, физиологическое исследование запирающего аппарата прямой кишки, мышц тазового дна, и повторное

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту, абс. число (%)

Показатель	Основная группа, n=60	Контрольная группа, n=77	Достоверность
Мужчины	19 (31,7)	24 (31,2)	p>0,05
Женщины	41 (68,3)	53 (68,8)	p>0,05
Возраст	50,2±16,6 (23–85)	45,8±15,8 (19–76)	p>0,05

Таблица 2

Результаты сфинктерометрии и профилометрии в пред- и послеоперационный период

Показатель	Основная группа, n=24		Контрольная группа, n=26	
	До операции	После операции	До операции	После операции
Сфинктерометрия				
Сила анального сфинктера в покое, граммы	140,0±85,6	230,0±98,3	122,5±94,2	211,5±98,9
	p=0,041		p=0,006	
Профилометрия				
Среднее давление в покое, мм рт. ст.	25,5±24,9	35,3±21,2	36,9±29,5	41,8±16,2
	p=0,049		p=0,59	

Таблица 3

Оценка функции анального держания по Кливлендской шкале НАС, баллы

Основная группа, n=24		Контрольная группа, n=26	
До операции	После операции	До операции	После операции
10,3±5,5	5,0±4,3	9,6±4,6	3,4±4,3
p=0,012		p=0,022	

изучение времени транзита бариевой взвеси по ЖКТ. Для субъективной оценки функционального состояния анальных сфинктеров применялось анкетирование пациентов по Кливлендской шкале недержания.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакета статистических программ SPSS 20.0 for Windows. При проведении статистического анализа использовались приемы изучения корреляции для малых выборок. Были изучены данные описательной статистики, для сравнения показателей между группами применялся *U*-критерий Манна–Уитни, для внутригруппового сравнения — тест Уилкоксона. Уровень значимости различий был принят равным 0,05. Во всех случаях использовались двусторонние критерии.

Результаты исследования и их обсуждение

К настоящему времени контрольное обследование полностью выполнено у 24 (40%) пациентов основной и у 26 (33,3%) контрольной группы. Среднее время наблюдения составило соответственно 9,8±2,0 и 34,2±17,8 мес.

В основной группе рецидивов после коррекции выпадения прямой кишки методом ректосакропексии не было отмечено ни в одном случае. В контрольной группе было выявлено 2 (7,6%) пациента с возвратом заболевания. Оба рецидива возникли через 1,5 года после перенесенного вмешательства и потребовали повторной оперативной коррекции.

Для оценки функции анального держания в пред- и послеоперационный период у пациентов основной и контрольной групп проведено объективное исследование запирающего аппарата прямой кишки с помощью сфинктерометрии и профилометрии (табл. 2), а также анкетирование с использованием Кливлендской шкалы НАС (Wexner) — табл. 3.

Улучшение анального держания после оперативной коррекции ректального пролапса было подтверждено объективными методами исследования. При сфинктерометрии, выполненной после операции, выявлено значительное повышение тонуса анального сфинктера как в основной, так и в контрольной группе. По данным профилометрии также отмечено улучшение показателей давления в анальном канале у всех оперированных пациентов, однако статистически значимое оно было лишь в основной группе.

Таблица 4

Оценка функции анального держания в пред- и послеоперационный период, абс. число (%)

Состояние анального держания	Основная группа, n=24		Контрольная группа, n=26	
	До операции	После операции	До операции	После операции
Норма	6 (25,0)	12 (50,0)	10 (38,5)	18 (69,2)
I степень НАС	4 (16,6)	2 (8,3)	2 (7,7)	1 (3,4)
II степень НАС	8 (33,4)	5 (20,8)	10 (38,5)	3 (11,5)
III степень НАС	6 (25,0)	5 (20,8)	4 (15,4)	4 (15,4)
	p=0,014		p=0,006	

Таблица 5

Показатели дефекографии в пред- и послеоперационный период

Положение тазового дна относительно лонно-копчиковой линии, см	Основная группа, n=24		Контрольная группа, n=26	
	До операции	После операции	До операции	После операции
В покое	5,0±2,8	3,4±1,1	4,9±2,8	5,0±2,7
	p=0,08		p=0,84	
Смещаемость при волевом сокращении	0,8±0,7	1,4±0,3	1,3±1,2	1,6±1,4
	p=0,29		p=0,43	
При натуживании	8,2±2,6	4,2±1,8	9,2±2,7	8,3±3,5
	p=0,044		p=0,39	

Таблица 6

Показатели эвакуаторной функции прямой кишки в пред- и послеоперационный период

Показатель	Основная группа, n=24		Контрольная группа, n=26	
	До операции	После операции	До операции	После операции
Время эвакуации, с	47,5±35,7	21,2±12,7	29,8±16,6	28,3±20,6
	p=0,035		p=1,0	
Остаточный объем, %	26,3±16,5	16,0±9,4	19,6±10,1	19,5±13,5
	p=0,046		p=1,0	

При анализе результатов анкетирования подтверждено, что функция анального сфинктера после хирургической коррекции выпадения прямой кишки статистически значимо улучшалась в обеих группах.

В поисках факторов, влияющих на улучшение анального держания, в послеоперационный период проведен сравнительный анализ групп в зависимости от степени держания (табл. 4).

В ходе анализа выявлено, что улучшение держания в послеоперационный период происходит у пациентов с I–II степенью НАС как в основной, так и в контрольной группе. В то же время у больных с выраженными нарушениями анального держания — недостаточностью анального сфинктера III степени — улучшения не происходит.

После контрольной дефекографии был проведен сравнительный анализ полученных данных в основной и контрольной группах (табл. 5 и 6).

По результатам хирургического лечения установлено, что в послеоперационный период в основ-

ной группе имеется тенденция к улучшению показателей положения тазового дна в покое и при натуживании, а также статистически достоверное увеличение его смещаемости при волевом сокращении. Так, до операции эти показатели соответствовали опущению промежности в фазе декомпенсации (5,0±2,8 см в покое и 8,2±2,6 см при натуживании, смещаемость при волевом сокращении 0,8±0,7 см), а после лечения положение тазового дна соответствовало норме (3,4±1,1 см в покое и 4,2±1,8 см при натуживании, смещаемость при волевом сокращении 1,4±0,3 см).

Эвакуаторная функция прямой кишки в основной группе статистически достоверно улучшалась после ректосакропексии. Об этом свидетельствует сокращение времени эвакуации (с 47,5±35,7 до 21,2±12,7 с, $p<0,05$) и уменьшение величины остаточного объема (с 26,3±16,5 до 16,0±9,4%, $p<0,05$) практически до нормальных значений в послеоперационный период. В контрольной группе существенных различий в показателях дефекографии

Таблица 7

Время транзита бариевой взвеси в пред- и послеоперационный период, абс. число (%)

Время транзита, ч	Основная группа, n=24		Контрольная группа, n=26	
	До операции	После операции	До операции	После операции
48	8 (33,3)	6 (25,0)	9 (34,6)	2 (7,7)
72	3 (12,5)	3 (12,5)	13 (50,0)	2 (7,7)
96	13 (54,2)	15 (62,5)	4 (15,4)	22 (84,6)
	p=0,065		p=0,0001	

по сравнению с дооперационным периодом не отмечено.

Состояние моторно-эвакуаторной функции толстой кишки изучалось путем определения времени транзита бариевой взвеси по ЖКТ (табл. 7).

Во время рентгенологического исследования пассажа бариевой взвеси по ЖКТ ухудшения транзита кишечного содержимого по толстой кишке после выполнения ректосакропексии не выявлено ($p>0,05$). В контрольной группе после операции установлено ухудшение транзита ($p<0,05$) — замедление зарегистрировано у 18 (69,2%) из 26 оперированных больных.

Выводы

Предварительный анализ результатов ректосакропексии у пациентов с выпадением пря-

мой кишки не выявил рецидивов заболевания (средний срок наблюдения $9,8\pm 2,0$ мес), частота рецидивов болезни после заднепетлевой ректопексии составляет 7,6% (среднее время наблюдения $34,2\pm 17,8$ мес).

Выполнение ректосакропексии при выпадении прямой кишки статистически достоверно улучшает анальноедержание у пациентов с I и II степенью НАС, что коррелирует с аналогичными результатами заднепетлевой ректопексии.

Ректосакропексия позволяет ликвидировать синдром опущения тазового дна и способствует нормализации эвакуаторной функции прямой кишки. Выполнение данной операции не приводит к замедлению транзита по толстой кишке, в то время как заднепетлевая ректопексия связана с высоким риском ухудшения транзитной функции кишечника.

Список литературы

1. Holmstrom B., Broden G., Dolk A. Results of the Ripstein operation in the treatment of rectal prolapse and internal rectal procidentia. Dis Colon Rectum 1986; 29(12):845-8.
2. Tjandra J.J., et al. Ripstein procedure is an effective treatment for rectal prolapse without constipation. Dis Colon Rectum 1993; 36(5):501-7.
3. Roberts P.L., et al. Ripstein procedure. Lahey Clinic experience:1963-1985. Arch Surg 1988; 123(5):554-7.
4. Schultz I., et al. Long-term results and functional outcome after Ripstein rectopexy. Dis Colon Rectum 2000; 43(1):35-43.
5. Novell J.R., et al. Prospective randomized trial of Ivalon sponge versus sutured rectopexy for full-thickness rectal prolapse. Br J Surg 1994; 81(6):904-6.
6. Aitola P.T., Hiltunen K.M., Matikainen M.J. Functional results of operative treatment of rectal prolapse over an 11-year period: emphasis on transabdominal approach. Dis Colon Rectum 1999; 42(5):655-60.
7. Dulucq J.L., Wintringer P., Mahajna A. Clinical and functional outcome of laparoscopic posterior rectopexy (Wells) for full-thickness rectal prolapse. A prospective study. Surg Endosc 2007; 21(12):2226-30.
8. Himpens J., et al. Laparoscopic rectopexy according to Wells. Surg Endosc 1999; 13(2):139-41.
9. Hernandez P., et al. Laparoscopic treatment of rectal prolapse. Cir Esp 2008; 84(6):318-22.
10. D'Hoore A., Cadoni R., Penninckx F. Long-term outcome of laparoscopic ventral rectopexy for total rectal prolapse. Br J Surg 2004; 91(11):1500-5.
11. Slawik S., et al. Laparoscopic ventral rectopexy, posterior colporrhaphy and vaginal sacrocolpopexy for the treatment of recto-genital prolapse and mechanical outlet obstruction. Colorectal Dis 2008; 10(2):138-43.
12. Verdaasdonk E.G., Bueno de Mesquita J.M., Stassen L.P. Laparoscopic rectovaginopexy for rectal prolapse. Tech Coloproctol 2006; 10(4):318-22.
13. Collinson R., et al. Laparoscopic anterior rectopexy improves both obstructed defecation and faecal incontinence in patients with rectal intussusception. Gut 2007; 58:A50.
14. Зароднюк И.В., Тихонов А.А. Рентгенологические параметры нормальной дефекации по данным дефекографии. Мед. визуализация 2005; 6:122-7.
14. Zароднюк I.V., Tikhonov A.A. Radiologic parameters of normal defecation according to defecography data. Med. visualizatsiya 2005; 6:122-7.

Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом

В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шелыгин, Д. И. Абдулганиева, Р. А. Абдулхаков, О. П. Алексеева, С. И. Ачкасов, А. Ю. Барановский, Е. А. Белоусова, О. В. Головенко, Е. Г. Григорьев, Н. В. Костенко, Т. Л. Лапина, И. В. Маев, А. И. Москалев, А. И. Низов, Н. Н. Николаева, М. Ф. Осипенко, В. В. Павленко, А. И. Парфенов, Е. А. Полуэктова, В. Г. Румянцев, В. М. Тимербулатов, А. С. Тертычный, А. В. Ткачев, А. С. Трухманов, А. Л. Халиф, Д. А. Хубезов, Е. Ю. Чашкова, О. С. Шифрин, О. Б. Щукина

Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults

V. T. Ivashkin, Yu. A. Shelygin, D. I. Abdulganiyeva, R. A. Abdulkhakov, O. P. Alekseyeva, S. I. Achkasov, A. Yu. Baranovsky, Ye. A. Belousova, O. V. Golovenko, Ye. G. Grigor'yev, N. V. Kostenko, T. L. Lapina, I. V. Mayev, A. I. Moskaev, A. I. Nizov, N. N. Nikolayeva, M. F. Osipenko, V. V. Pavlenko, A. I. Parfenov, Ye. A. Poluektova, V. G. Rummyantsev, V. M. Timerbulatov, A. S. Tertychny, A. V. Tkachev, A. S. Trukhmanov, A. L. Khalif, D. A. Khubezov, Ye. Yu. Chashkova, O. S. Shifrin, O. B. Schukina

1. Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся *язвенный колит* (ЯК) и *болезнь Крона* (БК), были и остаются одной из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии. По уровню распространенности ВЗК значительно уступают другим гастроэнтерологическим заболеваниям, но по тяжести течения, частоте осложнений и летальности они занимают во всем мире одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта. Постоянный интерес к ВЗК обусловлен прежде всего тем, что, несмотря на многолетнюю историю изучения, их этиология остается неизвестной, а патогенез раскрыт недостаточно [1, 2].

Язвенный колит — хроническое заболевание, которое поражает только толстую кишку и никогда не распространяется на тонкую кишку. Исключение составляет состояние, обозначенное

термином «ретроградный илеит», однако это воспаление носит временный характер и не является истинным проявлением ЯК.

Распространенность ЯК составляет от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения. Ежегодный прирост заболеваемости достигает 5–20 случаев на 100 тыс. населения и продолжает увеличиваться (приблизительно в 6 раз за последние 40 лет) [3].

Социальную значимость ЯК определяет преобладание заболевания среди лиц молодого трудоспособного возраста (пик заболеваемости приходится на 20–30 лет), а также ухудшение качества жизни из-за хронизации процесса и, следовательно, частого стационарного лечения [4].

Настоящие рекомендации являются руководством для практикующих врачей, осуществляющих ведение и лечение рассматриваемой категории пациентов, и подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми разработками в этой области. Они составлены на основании

Таблица 1

Уровни доказательности и степени рекомендаций на основании классификации Оксфордского центра доказательной медицины [5]

Уровень	Диагностическое исследование	Терапевтическое исследование
1a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований 1-го уровня	Систематический обзор гомогенных <i>рандомизированных контролируемых исследований</i> (РКИ)
1b	Валидизирующее когортное исследование с качественным «золотым» стандартом	Отдельное РКИ
1c	Специфичность или чувствительность столь высоки, что положительный или отрицательный результат позволяет исключить/установить диагноз	Исследование «все или ничего»
2a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований свыше 2-го уровня	Систематический обзор (гомогенных) когортных исследований
2b	Разведочное когортное исследование с качественным «золотым» стандартом	Отдельное когортное исследование (включая РКИ низкого качества, т.е. с менее 80% пациентов, прошедших контрольное наблюдение)
2c	Нет	Исследование «исходов»; экологические исследования
3a	Систематический обзор гомогенных исследований уровня 3b и выше	Систематический обзор гомогенных исследований «случай—контроль»
3b	Исследование с непоследовательным набором или без использования «золотого» стандарта у всех испытуемых	Отдельное исследование «случай—контроль»
4	Исследование «случай—контроль» либо исследование с некачественным или не независимым «золотым» стандартом	Серия случаев (и когортные исследования или исследования «случай—контроль» низкого качества)
5	Мнение экспертов без тщательной критической оценки или основанное на физиологии, лабораторных исследованиях на животных или разработка «первых принципов»	Мнение экспертов без тщательной критической оценки, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»
Степени рекомендаций А — согласующиеся между собой исследования 1-го уровня В — согласующиеся между собой исследования 2-го или 3-го уровня либо экстраполяция на основе исследований 1-го уровня С — исследования 4-го уровня или экстраполяция на основе 2-го или 3-го уровня D — доказательства 4-го уровня или затруднительные для обобщения, или некачественные исследования любого уровня		

данных литературы и Европейского доказательно-го консенсуса по язвенному колиту, являющегося главенствующим руководством по лечению ЯК в странах Европейского Союза.

Рекомендации включают в себя следующие разделы: определение и классификация язвенного колита, диагностика, консервативное и хирургическое лечение. Для отдельных положений приведены *уровни доказательности* (УД) и *степени рекомендаций* (СР) согласно общепринятой классификации Оксфордского центра доказательной медицины (табл. 1).

1.1. Валидизация рекомендаций

Предлагаемые рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций,

доступна для понимания. Комментарии, полученные от врачей амбулаторного звена, тщательно систематизировались и обсуждались на совещаниях экспертной группы.

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии на заседании профильной комиссии «Колопроктология» Экспертного совета Минздрава России 17 декабря 2012 г. Проект рекомендаций был повторно рецензирован независимыми экспертами и врачами амбулаторного звена. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были также 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.

2. Определение и классификация язвенного колита [6]

2.1. Определения

Язвенный колит — хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки.

При ЯК поражается только толстая кишка (за исключением ретроградного илеита), в процесс обязательно вовлекается прямая кишка, воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (за исключением фульминантного колита) и носит диффузный характер.

Под **обострением (рецидивом, атакой)** ЯК понимают появление типичных симптомов заболевания в период клинической ремиссии — спонтанной или медикаментозно поддерживаемой. Ранним называют рецидив, возникший менее чем через 3 месяца после медикаментозно достигнутой ремиссии. На практике признаками клинического обострения являются увеличение частоты дефекаций с выделением крови и/или характерные изменения, обнаруживаемые при эндоскопическом исследовании толстой кишки.

Ремиссией ЯК считают исчезновение основных клинических симптомов заболевания (УД 5, СР D) [7] и заживление слизистой оболочки толстой кишки [8]. Выделяют:

1) клиническую ремиссию — отсутствие примеси крови в кале и императивных/ложных позывов при частоте дефекаций не более 3 раз в сутки;

2) эндоскопическую ремиссию — отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании толстой кишки;

3) гистологическую ремиссию — отсутствие микроскопических признаков воспаления.

2.2. Классификация

Надлежащая классификация ЯК по протяженности поражения, характеру течения, тяжести атаки и наличию осложнений определяет вид и форму введения лекарственных препаратов (УД 1b, СР B), а также периодичность скрининга на колоректальный рак (УД 2, СР B) [9].

Для описания **протяженности поражения** применяется Монреальская классификация (табл. 2), оценивающая область макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании толстой кишки (УД 5, СР D).

По **характеру течения** выделяют:

1. Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания):

- с фульминантным началом;
- с постепенным началом.

2. Хроническое непрерывное течение (отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии).

3. Хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии):

- редко рецидивирующее (1 раз в год или реже);
- часто рецидивирующее (2 и более раз в год).

Тяжесть заболевания в целом определяется: тяжестью текущей атаки, наличием внекишечных проявлений и осложнений, рефрактерностью к лечению, в частности развитием гормональной зависимости и резистентности. Однако для формулирования диагноза и определения тактики лечения следует установить тяжесть текущего обострения (атаки) (УД 1b, СР B), для чего используются простые критерии Truelove–Witts, обычно применяемые в повседневной клинической практике, и индекс активности ЯК (индекс Мейо; DAI), как правило, применяемый в клинических испытаниях. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки ЯК (табл. 3 и 4).

Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder применяется для определения эндоскопической активности ЯК [12]: 0 — норма или неактивное заболевание; 1 (минимальная активность) — гиперемия, смазанный сосудистый рисунок, контактная ранимость отсутствует; 2 (умеренная активность) — выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, наличие контактной ранимости, эрозий; 3 (выраженная активность) — спонтанная ранимость, изъязвления.

Классификация ЯК в зависимости **от ответа на гормональную терапию** облегчает выбор рациональной лечебной тактики, поскольку целью консервативной терапии является достижение стойкой ремиссии с прекращением приема глюкокортикоидов (ГКС). Для этого определены:

1. Гормональная резистентность:

- В случае тяжелой атаки — сохранение активности заболевания, несмотря на внутривенное введение ГКС в дозе, эквивалентной 2 мг/кг в сутки преднизолона, в течение более 7 дней; или

Таблица 2

Монреальская классификация ЯК по протяженности поражения [10]

Диагноз	Протяженность поражения
Проктит	Ограничено прямой кишкой
Левосторонний колит	Распространяется до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит)
Тотальный колит	Включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом

Таблица 3

Тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove—Witts [11]

Показатель	Степень тяжести атаки		
	легкая	среднетяжелая	тяжелая
Частота дефекаций с кровью	<4	≥4, если:	≥6, если:
Пульс	Нормальные значения	≤90 уд./мин	>90 уд./мин или
Температура		≤37,5 °C	>37,5 °C или
Гемоглобин		≥105 г/л	<105 г/л или
СОЭ		≤30 мм/ч	>30 мм/ч
Контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки	Нет	Есть	Есть

Таблица 4

Тяжесть атаки согласно индексу активности ЯК (индексу Мейо)

Показатель	Значение индекса			
	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	На 1–2-й день больше обычной	На 3–4-й день больше обычной	На 5-й день больше обычной
Примесь крови	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Легкая ранимость (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная ранимость (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная ранимость (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное	Средней тяжести	Тяжелое

Примечание. Среднетяжелая и тяжелая атаки констатируются при значении индекса (сумма оценок по четырем параметрам) от 6 и выше.

• В случае среднетяжелой атаки — сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг в сутки преднизолона, на протяжении 4 недель.

2. Гормональная зависимость:

• Увеличение активности болезни при уменьшении дозы ГКС ниже эквивалентной 10–15 мг/кг преднизолона в сутки в течение 3 месяцев от начала лечения; *или*

• Возникновение рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания лечения ГКС.

2.3. Формулировка диагноза

При формулировании диагноза следует отразить характер течения заболевания, протяженность поражения, тяжесть текущей атаки или наличие ремиссии, наличие гормональной зависимости или резистентности, а также внекишечных или кишечных осложнений ЯК (см. раздел «Диагностика»). Ниже приведены примеры формулировок диагноза:

1. Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, проктит, среднетяжелая атака.

2. Язвенный колит, хроническое непрерывное течение, левостороннее поражение, среднетяжелая атака. Гормональная зависимость. Внекишечные проявления (периферическая артропатия).

3. Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, тотальное поражение, тяжелая

атака. Гормональная резистентность. Токсический мегаколон.

3. Диагностика язвенного колита [13]

3.1. Клинические диагностические критерии

К основным клиническим симптомам заболевания относятся диарея и/или ложные позывы с кровью, тенезмы и императивные позывы на дефекацию, а также ночная дефекация. При тяжелой атаке ЯК возможно появление общих симптомов, таких как снижение массы тела, общая слабость, анорексия и лихорадка.

Возможные симптомы болезни в анамнезе:

- эпизоды диарей;
- примесь крови в кале;
- тенезмы;
- внекишечные симптомы (поражение кожи, слизистых оболочек, суставов, глаз и др.).

Типичные клинические симптомы в момент осмотра:

- диарея;
- кровь в кале;
- ночная дефекация (чаще при выраженной активности процесса)

- тенезмы (чаще при проктитах и проктосигмоидитах);
- потеря массы тела;
- лихорадка;
- анемия;
- внекишечные симптомы.

Для ЯК в отличие от БК боль в животе менее характерна и носит умеренный (спастический) характер, чаще перед дефекацией; при проктитах и проктосигмоидитах диарея отсутствует, а частые ложные позывы могут сочетаться с запорами или оформленным стулом.

Системные признаки воспаления (синдром эндотоксемии):

- лихорадка;
- лейкоцитоз;
- повышение СОЭ;
- повышение уровня острофазных белков — *C-реактивный белок* (СРБ), фибриноген, серомукоид.

Метаболические расстройства:

- потеря массы тела;
- общая слабость;
- анемия;
- гипопроотеинемия;
- дисбаланс электролитов.

К внекишечным проявлениям ЯК относятся [14]:

- аутоиммунные, связанные с активностью заболевания:
 - артропатии (артралгии, артриты);
 - поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия);
 - поражение слизистых (афтозный стоматит);
 - поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит);
- аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания:
 - первичный склерозирующий холангит, перихолангит;
 - анкилозирующий спондилоартрит, сакроилеит (редко);
 - серонегативный ревматоидный артрит (редко);
 - псориаз;
- обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями:
 - холелитиаз;
 - стеатоз печени, стеатогепатит;
 - тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии;
 - амилоидоз.

Кишечные осложнения ЯК включают кишечное кровотечение, токсическую дилатацию и перфорацию толстой кишки, а также колоректальный рак. Поскольку эти осложнения требуют хирургического лечения, обстоятельно они рассматриваются в разделах 5.1.2 «Кишечные

осложнения ЯК» и 5.1.3 «Колоректальный рак и рекомендации по скринингу».

3.2. Установление диагноза

Однозначных диагностических критериев ЯК не существует. Диагноз ставится на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений (УД 5, СР D). Для этого врачу необходимо провести:

- Подробный опрос пациента, включающий, в частности, сбор информации о поездках в южные страны, непереносимости каких-либо продуктов, о принимаемых лекарствах, например, антибиотиках и *нестероидных противовоспалительных средствах* (НПВС), курении и о наличии воспалительных и злокачественных заболеваний кишечника у родственников (УД 5, СР D).

- Тщательный физикальный осмотр, при котором оценивают частоту пульса, температуру тела, артериальное давление, индекс массы тела, наличие перитонеальных симптомов и признаков токсической дилатации, состояние ротовой полости (исключение афтозного стоматита), кожного покрова (исключение узловатой эритемы и гангренозной пиодермии), глаз (исключение увеита, иридоциклита и т. п.), суставов (УД 5, СР D).

- Осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопию (УД 5, СР D).

- Обзорную рентгенографию брюшной полости — при тяжелой атаке (УД 5, СР D) для исключения токсической дилатации и перфорации толстой кишки.

- Тотальную колоноскопию с илеоскопией:
 - процедура обязательна для установления диагноза ЯК, а также при решении вопроса о колэктомии в случае гормональной зависимости/резистентности;

- при невозможности ее выполнения — ирригоскопия с двойным контрастированием (для оценки протяженности поражения толстой кишки).

- Биопсию слизистой оболочки толстой кишки (УД 1b, СР B):

- при первичной постановке диагноза;
- при сомнениях в правильности ранее выставленного диагноза;

- при длительном анамнезе ЯК (более 7–10 лет) — ступенчатая биопсия (из каждого отдела толстой кишки) для исключения дисплазии эпителия (УД 3a, СР B); см. раздел 5.1.3 «Колоректальный рак и рекомендации по скринингу»;

- рекомендуемым стандартом биопсии является взятие биоптатов из слизистой оболочки прямой кишки и не менее чем из 4 других участков толстой кишки, а также из слизистой оболочки подвздошной кишки (УД 1b, СР B).

- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза (УД 3, СР С).

- Анализ кала (УД 2b, СР В):

- для исключения острой инфекции при первичной диагностике язвенного колита;
- исключение паразитарного колита;
- исследование токсинов А и В *Cl. difficile* после проведенного курса антибиотикотерапии или пребывания в стационаре, а также при тяжелом обострении заболевания, резистентного к проводимой терапии [15, 16]. Для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала [17, 18];

- исследование уровня фекального кальпротектина при первичной дифференциальной диагностике язвенного колита с функциональными заболеваниями кишечника, а также для неинвазивной оценки активности воспалительного процесса в кишечнике на фоне лечения [19, 20] (УД 2b, СР В).

- Исследование крови:

- общий анализ, СОЭ;
- на С-реактивный белок;
- гемокоагулограмма;

- биохимический анализ (обязательно: печеночные ферменты, креатинин, мочевины, электролиты);

- группа крови и резус-фактор.

- Общий анализ мочи.

- При необходимости дифференциальной диагностики проводят:

- магнитно-резонансную томографию;
- компьютерную томографию;
- трансабдоминальное ультразвуковое сканирование тонкой и ободочной кишки;
- трансректальное ультразвуковое исследование прямой кишки и анального канала;
- рентгеноконтрастное исследование тонкой кишки с бариевой взвесью;
- фиброгастродуоденоскопию;
- капсульную эндоскопию;
- одно- или двухбаллонную энтероскопию.

С целью уточнения диагноза и подбора терапии при внекишечных проявлениях ЯК и сопутствующих заболеваниях может потребоваться консультация:

- психотерапевта, психолога (невроз, планируемая операция с наличием стомы и др.);
- эндокринолога (стероидный сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность при длительной гормональной терапии);
- дерматолога (дифференциальная диагностика узловатой эритемы, пиодермии и т. п.);
- ревматолога (артропатии, сакроилеит и др.);
- акушера-гинеколога (беременность).

Эндоскопическое исследование толстой кишки является основным методом диагностики ЯК,

однако специфичные эндоскопические признаки отсутствуют. Наиболее характерными являются непрерывное воспаление, ограниченное слизистой оболочкой, начинающееся в прямой кишке и распространяющееся проксимальнее, с четкой границей воспаления. Эндоскопическую активность ЯК наилучшим образом отражают контактная ранимость (выделение крови при контакте с эндоскопом), отсутствие сосудистого рисунка и наличие или отсутствие эрозий и изъязвлений (УД 2b, СР В). Обнаружение стойкого сужения кишки на фоне ЯК требует обязательного исключения колоректального рака (УД 5, СР D).

К микроскопическим признакам ЯК относятся деформация крипт — разветвленность, разнонаправленность, уменьшение плотности и «укорочение», появление крипт разного диаметра, крипты не достигают подлежащего слоя мышечной пластинки слизистой оболочки, «неровная» поверхность последней во взятом биоптате, уменьшение числа бокаловидных клеток, базальный плазмодитоз, инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, наличие крипт-абсцессов и базальных лимфоидных скоплений. Степень воспалительной инфильтрации обычно уменьшается по мере удаления от прямой кишки.

3.3. Дифференциальная диагностика

Воспалительные заболевания кишечника — это группа хронических воспалительных заболеваний с неизвестной этиологией. ЯК и БК входят в эту группу.

При подозрении на ЯК дифференциальная диагностика начинается с исключения воспалительных заболеваний толстой кишки, которые не относятся к ВЗК. Это инфекционные, сосудистые, медикаментозные, токсические и радиационные поражения, а также дивертикулит и др. На следующем этапе дифференциальной диагностики проводится верификация клинических диагнозов ЯК и БК, относящихся к группе ВЗК.

Таким образом, дифференциальная диагностика ЯК проводится с:

- болезнью Крона толстой кишки;
- острыми кишечными инфекциями (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, амебиаз);
- глистными инвазиями, паразитозами;
- антибиотико-ассоциированными поражениями кишечника (псевдомембранозный колит, вызываемый *Cl. difficile*) [21];
- туберкулезом кишечника;
- системным васкулитом;
- раком толстой кишки;
- дивертикулитом;
- микроскопическими колитами (коллагеновым и лимфоцитарным) [22];
- радиационным проктитом.

4. Консервативное лечение язвенного колита [23]

4.1. Принципы терапии

Лечебные мероприятия при ЯК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургические вмешательства, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации.

Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки заболевания, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК [24, 25].

Целью терапии является достижение и поддержание **бесстероидной** ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 недель после начала терапии) [26], профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса и развитии опасных для жизни осложнений — своевременное назначение хирургического лечения. Поскольку полное излечение больных ЯК возможно только путем удаления субстрата заболевания (колпроктэктомии), при достижении ремиссии неоперированный больной должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии.

Следует особо отметить, что ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии.

Ниже представлены рекомендации по выбору препаратов для индукции и поддержания ремиссии в зависимости от протяженности поражения и тяжести атаки [27].

4.2. Проктит

4.2.1. Легкая и среднетяжелая атака

Терапия заключается в назначении суппозиторий с месалазином (1–2 г/сут) или ректальной пены месалазина (1–2 г/сут) [28]. Оценка терапевтического ответа проводится в течение 2 недель (УД 1b, СР А) [29]. При ответе на терапию прием указанных доз пролонгируется до 6–8 недель.

В случае неэффективности лечения целесообразно подключение ректальных форм ГКС — суппозиторий с преднизолоном 10 мг 1–2 раза в сутки (УД 5, СР D) [30]. При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия — местное введение месалазина (свечи или ректальная пена) 1–2 г 3 раза в неделю в виде монотерапии не менее 2 лет (УД 1b, СР А) [31]. При неэффективности к лечению следует подключить пероральные формы месалазина в дозе 3–4 г/сут (УД 1b, СР В) [32]. В случае отсутствия эффекта показано назначение системных

ГКС (преднизолон 0,75 мг/кг) в комбинации с азатиоприном (АЗА) 2 мг/кг или 6-меркаптопирином (6-МП) 1,5 мг/кг (УД 4, СР С). Местная терапия (свечи с преднизолоном 10 мг 1–2 раза в сутки) может быть продолжена. При достижении ремиссии, индуцированной при помощи ГКС, поддерживающая терапия проводится при помощи АЗА 2 мг/кг или 6-МП 1,5 мг/кг не менее 2 лет.

4.2.2. Тяжелая атака (развивается крайне редко)

Лечение заключается в назначении системных ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг преднизолона в комбинации с местной терапией месалазином или преднизолоном (суппозитории, ректальная пена) — УД 5, СР D. При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится местными препаратами месалазина (суппозитории, ректальная пена) 1–2 г 3 раза в неделю в виде монотерапии или в комбинации с пероральным месалазином 1,5–2 г не менее 2 лет (УД 1b, СР А). При рецидиве, требующем повторного назначения ГКС, дополнительно назначается АЗА 2 мг/кг (или 6-МП 1,5 мг/кг) и дальнейшая поддерживающая терапия проводится иммуносупрессорами (АЗА или 6-МП) не менее 2 лет (УД 5, СР D).

4.3. Левосторонний и тотальный колит

4.3.1. Легкая атака

Первая атака или рецидив требуют назначения месалазина внутрь 3 г/сут (или сульфасалазина 4 г/сут) в комбинации с месалазином в клизмах 2–4 г/сут — в зависимости от эндоскопической активности (УД 1a, СР А) [33, 34, 35]. Терапевтический ответ оценивается в течение 2 недель. В случае ответа терапия продолжается до 6–8 недель. При отсутствии эффекта от местных и пероральных препаратов 5-АСК целесообразно подключение ректальных форм ГКС — клизмы с суспензией гидрокортизона 125 мг 1–2 раза в сутки (УД 1a, СР А). Отсутствие ответа на терапию пероральной 5-АСК в сочетании с местным лечением, как правило, является показанием к назначению системных ГКС (см. ниже).

При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится при помощи перорального месалазина 1,5 г/сут [36]. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г 2 раза в неделю (так называемая «терапия выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии (УД 1b, СР А). Допустимо назначение сульфасалазина 3 г/сут вместо месалазина (УД 1b, СР А).

4.3.2. Среднетяжелая атака

При первой атаке или рецидиве необходимо назначение месалазина в таблетках

4–5 г/сут в комбинации с месалазином в клизмах 2–4 г/сут — в зависимости от эндоскопической активности [35] (УД 1а, СР А). Терапевтический ответ оценивается в течение 2 недель. В случае ответа терапия пролонгируется до 6–8 недель. При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия месалазином 1,5–2 г/сут внутрь + месалазин в клизмах по 2 г 2 раза в неделю (УД 1b, СР А) [37]. Допустимо назначение сульфасалазина 3 г/сут вместо месалазина (УД 1b, СР А) [33].

При отсутствии эффекта от 5-АСК показано назначение системных ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг/сут преднизолона в сочетании с АЗА 2 мг/кг/сут или 6-МП 1,5 мг/кг/сут (УД 1b, СР С). В случае достижения ремиссии дальнейшая поддерживающая терапия проводится при помощи АЗА 2 мг/кг/сут или 6-МП 1,5 мг/кг/сут не менее 2 лет (УД 1а, СР А) [38].

При отсутствии эффекта от системных кортикостероидов в течение 4 недель показано проведение биологической терапии (инфликсимаб 5 мг/кг/сут на 0, 2, 6-й неделях) в сочетании с АЗА 2 мг/кг/сут или 6-МП 1,5 мг/кг/сут (УД 1а, СР А). В целях поддерживающей терапии используется АЗА (или 6-МП) в сочетании с введениями инфликсимаба каждые 8 недель (УД 1b, СР А) в течение не менее 1 года [39]. При невозможности пролонгированного использования инфликсимаба поддерживающая терапия проводится только тиопуринами, в случае его непереносимости — инфликсимабом в виде монотерапии (УД 5, СР D).

4.3.3. Тяжелая атака

При тяжелом обострении заболевания, сопровождающемся диареей более 5 раз в сутки, тахикардией свыше 90 ударов в минуту, повышением температуры тела свыше 37,8 °С, анемией (Hb менее 105 г/л), больной должен быть госпитализирован в многопрофильный стационар с последующим обязательным наблюдением гастроэнтерологом и колопроктологом (УД 5, СР D).

В случае тяжелой атаки ЯК необходимо проведение следующих мероприятий:

- Внутривенное введение ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут).
- Местная терапия клизмами с месалазином 2–4 г/сут или гидрокортизоном 125 мг/сут.
- Инфузионная терапия — коррекция белково-электролитных нарушений, дезинтоксикация (гипокалемия и гипомagneмия повышают риск токсической дилатации ободочной кишки).
- Коррекция анемии (гемотрансфузии при Hb ниже 80 г/л, далее терапия препаратами железа, предпочтительно парентерально).
- Эндоскопическое исследование толстой кишки — при поступлении процедуру следует выполнять без подготовки больного, поскольку

ее проведение повышает риск токсической дилатации.

- Подключение дополнительного энтерального питания у истощенных пациентов. Полностью парентеральное питание и/или временное ограничение приема пищи внутрь нецелесообразно [40].

- При наличии лихорадки или подозрении на кишечную инфекцию назначаются антибиотики (УД 5, СР D):

- первая линия — метронидазол 1,5 г/сут + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) внутривенно 10–14 дней;

- вторая линия — цефалоспорины внутривенно 7–10 дней [41, 42].

Продолжение гормональной терапии более 7 дней при отсутствии эффекта нецелесообразно.

В случае клинического ответа через 7 дней показан перевод пациента на прием ГКС внутрь: преднизолон 1 мг/кг/сут или метилпреднизолон 0,8 мг/кг/сут с последующим снижением (до полной отмены) по 5–10 мг преднизолона или 4–8 мг метилпреднизолона в неделю — в течение первых 5–7 дней комбинировать с дополнительным внутривенным введением преднизолона 50 мг/сут (УД 2b, СР B). Суммарная продолжительность курса ГКС не должна превышать 12 недель. При снижении дозы кортикостероидов до 30–40 мг/сут в качестве поддерживающей терапии следует подключить месалазин в дозе 3 г/сут. При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится при помощи 1,5–2 г перорального месалазина в течение 2 лет. Допустимо назначение сульфасалазина 3 г вместо месалазина (УД 1b, СР А).

При отсутствии эффекта от применения кортикостероидов через 7 дней показана терапия второй линии, которая включает следующие варианты лечения:

- биологическая терапия инфликсимабом 5 мг/кг — введение в рамках индукционного курса на 0, 2 и 6-й неделях (УД 1а, СР А) [43, 44] или

- циклоспорин А внутривенно либо внутрь 2–4 мг/кг/сут в течение 7 дней с мониторингом показателей функции почек и определением концентрации препарата в крови (УД 1а, СР А) [45, 46].

В случае ответа на индукционный курс инфликсимаба дальнейшая поддерживающая терапия проводится с инфузиями каждые 8 недель в течение не менее 1 года (УД 1b, СР А) в комбинации с АЗА 2 мг/кг/сут или 6-МП 1,5 мг/кг/сут (УД 1а, СР B) [47, 48].

При достижении эффекта от терапии циклоспорином А через 7 дней необходимо перейти на прием АЗА 2 мг/кг/сут в комбинации с пероральным циклоспорином (на фоне терапевтической дозы кортикостероидов) с постепенной отменой последних в течение 12 недель. Поддерживающая

терапия проводится пероральным циклоспорином на протяжении 3 месяцев до момента достижения терапевтической концентрации АЗА. Дальнейшую поддерживающую терапию проводят при помощи АЗА 2 мг/кг в течение не менее 2 лет (УД 2b, СР В) [49].

При отсутствии ответа на вторую инфузию инфликсимаба или 7-дневную терапию циклоспорином А необходимо рассмотреть варианты хирургического лечения.

4.3.4. Прогнозирование эффективности консервативной терапии при тяжелой атаке ЯК

Совместное наблюдение пациента опытным гастроэнтерологом и опытным колопроктологом остается ключевым условием безопасного ведения тяжелой атаки ЯК. Хотя медикаментозная терапия во многих случаях оказывается эффективной, имеются данные, указывающие, что задержка в проведении необходимых хирургических вмешательств пагубно сказывается на исходе лечения, увеличивая, в частности, риск операционных осложнений [50]. Большинство исследований предикторов колэктомии проведены до широкого применения биологической терапии и циклоспорина и позволяют прогнозировать неэффективность ГКС, а не инфликсимаба и иммуносупрессоров.

- Частота стула более 12 раз в сутки на 2-й день внутривенной гормональной терапии повышает риск колэктомии до 55% [51].

- Если на 3-й день гормональной терапии частота стула превышает 8 раз в сутки или составляет от 3 до 8 раз в сутки и при этом величина СРБ более 45 мг/л, вероятность колэктомии достигает 85% (так называемый «оксфордский индекс») [52].

- На 3-й день также можно определить «шведский индекс» по формуле: частота стула $\times 0,14 \times$ уровень СРБ. Его значение 8 и более повышает вероятность колэктомии до 75% [53].

- В 5–9 раз увеличивается риск колэктомии при наличии гипоальбуминемии и лихорадки при поступлении, а также при отсутствии более чем на 40% уменьшения частоты стула за 5 дней внутривенной гормональной терапии [54].

- Наличие глубоких изъязвлений толстой кишки (на фоне которых остаточная слизистая оболочка определяется только в виде «островков») повышает риск колэктомии до 86–93% [55, 56].

Эффективность инфликсимаба при гормональной резистентности по разным данным колеблется от 25 до 80%, что может объясняться различиями в действии препарата у отдельных пациентов. Исследования, посвященные прогнозированию результатов биологической терапии, остаются ограниченными, однако установлено следующее.

- Эффективность инфликсимаба при гормонорезистентной тяжелой атаке ЯК уменьшается с возрастом [57], при наличии тотального поражения толстой кишки [58], а также при выраженной гипоальбуминемии [59], уровне Нб менее 95 г/л и уровне СРБ более 10 мг/л на момент первого введения препарата [60].

- Эффективность инфликсимаба существенно ниже у пациентов, у которых показания к антицитокиновой терапии возникли уже при первой атаке ЯК [48].

- Наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки при колоноскопии до начала терапии инфликсимабом с 78%-ной точностью прогнозирует ее дальнейшую неэффективность [61].

У пациентов с высоким риском колэктомии следует принимать индивидуальное решение о проведении терапии второй линии при помощи циклоспорина или инфликсимаба либо о хирургическом лечении непосредственно после неэффективного курса внутривенного введения ГКС.

4.4. Профилактика осложнений терапии

При назначении гормональной терапии необходимо учитывать следующее:

- Постепенное снижение дозы кортикостероидов до полной отмены — строго обязательно.

- Суммарная продолжительность гормональной терапии не должна превышать 12 недель.

- Обязательным является сопутствующий прием препаратов кальция, витамина D, ингибиторов протонной помпы.

- В период лечения требуется регулярный контроль уровня глюкозы в крови.

При назначении иммуносупрессоров и биологической терапии также необходимо выполнение ряда условий:

- Перед началом биологической терапии консультация фтизиатра — скрининг на туберкулез (рентгенография органов грудной клетки, QuantiFERON-тест, при невозможности его проведения — проба Манту, Диаскин-тест) [62].

При биологической терапии важно строго соблюдать дозы и график введения препаратов (нерегулярное введение повышает риск инфузионных реакций и неэффективности лечения).

На фоне терапии иммуносупрессорами обязателен контроль уровня лейкоцитов (общий анализ крови ежемесячно).

Профилактика оппортунистических инфекций [63]

К факторам риска развития оппортунистических инфекций относятся:

- прием лекарственных средств — азатиоприн, внутривенная гормональная терапия 2 мг/кг или перорально более 20 мг в день в течение более 2 недель, биологическая терапия;

- возраст старше 50 лет;
- сопутствующая патология — хронические заболевания легких, алкоголизм, органические заболевания головного мозга, сахарный диабет.

В соответствии с Европейским консенсусом по профилактике, диагностике и лечению оппортунистических инфекций при ВЗК такие пациенты подлежат обязательной вакцинопрофилактике. Необходимым минимумом является:

- рекомбинантная вакцина против HBV;
- поливалентная инактивированная пневмококковая вакцина;
- трехвалентная инактивированная вакцина против вируса гриппа.

Для женщин до 26 лет при отсутствии вируса на момент скрининга рекомендуется вакцинация от вируса папилломы человека.

5. Хирургическое лечение язвенного колита

5.1. Показания для хирургического лечения

Показаниями к хирургическому лечению ЯК служат: отсутствие положительных результатов консервативной терапии (гормональная резистентность; неэффективность биологической терапии) или невозможность ее продолжения (гормональная зависимость); кишечные осложнения (токсическая дилатация, перфорация кишки, кишечное кровотечение), а также рак толстой кишки или высокий риск его возникновения.

5.1.1. Неэффективность или невозможность продолжения консервативной терапии

О неэффективности консервативной терапии свидетельствуют (см. раздел 2.2):

- гормональная резистентность;
- гормональная зависимость.

Гормональную зависимость удается эффективно преодолеть при помощи биологических препаратов и/или иммуносупрессоров (азатиоприн, 6-меркаптопурин) в 40–55% случаев [39, 64], а при гормональной резистентности назначение циклоспорина А или биологической терапии позволяет индуцировать ремиссию в 43–80% случаев [45]. Однако у части больных с высоким риском осложнений и неэффективности консервативной терапии при развитии гормональной резистентности или зависимости возможно проведение хирургического лечения без попытки применения биологических препаратов или иммуносупрессоров. Подробно это описано в разделе 4.3.4. «Прогнозирование эффективности консервативной терапии при тяжелой атаке ЯК».

5.1.2. Кишечные осложнения ЯК

К кишечным осложнениям ЯК, требующим хирургического лечения, относятся:

- **Кишечное кровотечение** — его наличие констатируют при потере более 100 мл крови в сутки по результатам лабораторных исследований (сцинтиграфия, определение гемоглобина в каловых массах гемоглобинцианидным методом) или при объеме каловых масс с визуально определяемой примесью крови более 800 мл/сут. Косвенно о кишечном кровотечении свидетельствует прогрессирующее падение содержания Hb на фоне адекватной терапии, но четкие пороговые значения его снижения, указывающие на кишечное кровотечение, не установлены. При развитии данного осложнения показана экстренная операция.

- **Токсическая дилатация** ободочной кишки (токсический мегаколон) — представляет собой не связанное с обструкцией расширение кишки до 6 см и более с явлениями интоксикации. Факторы риска токсической дилатации: гипокалиемия, гипомagnesемия, подготовка кишки к колоноскопии при помощи осмотических слабительных (см. раздел «Диагностика») и прием антидиарейных препаратов. Косвенно о развитии токсической дилатации свидетельствуют внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, а также внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома и учащение симптомов интоксикации (нарастание тахикардии, снижение АД).

При развитии токсической дилатации на фоне адекватной интенсивной терапии показана экстренная операция;

Если токсическая дилатация обнаруживается у пациента, ранее не получавшего полноценной лекарственной (в первую очередь гормональной) терапии, возможно консервативное лечение: внутривенно ГКС в дозе, эквивалентной 2 мг/кг преднизолона в сутки, инфузионная терапия (коррекция электролитных нарушений), метронидазол 1,5 г/сут внутривенно. При отсутствии в течение суток положительной динамики (нормализации диаметра кишки) показана колэктомия.

- **Перфорация толстой кишки** — это наиболее опасное осложнение ЯК с почти 50%-ной смертностью. При выявлении угрожающей симптоматики (перитонеальные симптомы, свободный газ в брюшной полости по данным обзорной рентгенографии) показана экстренная колэктомия.

5.1.3. Колоректальный рак и рекомендации по скринингу

У больных с длительным анамнезом ЯК существенно повышен риск колоректального рака, что обуславливает необходимость регулярного обследования для выявления дисплазии эпителия толстой кишки. На вероятность развития рака влияют следующие факторы:

- Длительность анамнеза ЯК — риск колоректального рака составляет 2% при 10-летнем, 8% — при 20-летнем и 18% — при 30-летнем анамнезе [65].

- Начало заболевания в детском и подростковом возрасте (хотя этот фактор может отражать лишь длительность анамнеза и не являться независимым предиктором колоректального рака) [66].

- Протяженность поражения — риск наиболее повышен при тотальном ЯК, в то время как у пациентов с проктитом он не отличается от среднего в популяции.

- Наличие первичного склерозирующего холангита [67].

- Семейный анамнез колоректального рака.

- Тяжелые обострения ЯК в анамнезе или непрерывное течение заболевания. Последствием высокой активности ЯК может быть воспалительный полипоз, также являющийся фактором риска развития колоректального рака [68].

В целом скрининг колоректального рака у больных ЯК следует начинать после 6–8 лет от дебюта заболевания. У пациентов, страдающих *первичным склерозирующим холангитом* (ПСХ), регулярное контрольное обследование необходимо начать раньше в связи с высоким риском возникновения рака. Пациенты с поражением, ограниченным прямой кишкой, могут наблюдаться с той же периодичностью, как и здоровые люди, при условии, что прошедшее или активное воспаление проксимальнее прямой кишки исключено при эндоскопическом исследовании и биопсии остальных отделов кишки. Частота рутинных эндоскопических исследований диктуется степенью риска, оцениваемой при колоноскопии через 6–8 недель после дебюта ЯК.

Риск колоректального рака у больных ЯК определяется по данным колоноскопии через 6–8 лет от начала заболевания с учетом следующих факторов: тотальный ЯК, сохраняющееся воспаление (по результатам эндоскопического/гистологического исследования), семейный анамнез колоректального рака, воспалительный полипоз. Низким считается риск возникновения рака при наличии 0–2 из перечисленных факторов, высоким — соответственно 3–4 факторов. При высоком риске скрининговая колоноскопия проводится каждые 1–2 года, а при низком риске — каждые 3–4 года. Контрольная колоноскопия должна выполняться в условиях хорошей подготовки кишки и желательно в период ремиссии, поскольку активное воспаление затрудняет выявление дисплазии.

Для скрининга неопластических изменений слизистой оболочки используются два подхода:

- 1) биопсия слизистой оболочки по 4 фрагментам из каждых 10 см ободочной и прямой кишки (при эндоскопии в белом свете). Такой подход не исключает обязательной биопсии всех подозрительных образований;

- 2) надлежащая квалификация эндоскописта и наличие эндоскопа с высоким разрешением — хромоэндоскопия с прицельной биопсией участков, подозрительных на неоплазию.

Результаты скрининговой биопсии влияют на тактику дальнейшего лечения и наблюдения:

- Дисплазия высокой степени, обнаруживаемая в неизменной слизистой оболочке (т.е. не в приподнятых образованиях), является абсолютным показанием к колэктомии. Наличие дисплазии должно быть подтверждено вторым независимым патоморфологом.

- При дисплазии легкой степени в неизменной слизистой оболочке (не в приподнятых образованиях) решение принимается индивидуально — следует обсудить возможность колэктомии, но приемлемым может быть продолжение регулярного эндоскопического скрининга с сокращением интервала между исследованиями до 1 года.

- Если проксимальнее зоны поражения (которая определяется при эндоскопическом/гистологическом исследовании) обнаруживается аденоматозный полип, то может быть выполнена стандартная полипэктомия с последующим рутинным наблюдением.

- Наличие полипа с дисплазией в зоне толстой кишки, пораженной ЯК, не является показанием к колэктомии при условии, что его гистологическое строение соответствует аденоме и признаки дисплазии отсутствуют в окружающей неизменной слизистой оболочке или где-либо в кишке, а также в краях удаленного полипа.

5.2. Виды хирургических вмешательств

У большинства больных ЯК современная консервативная терапия позволяет контролировать течение воспалительного процесса, однако в 10–30% в связи с неэффективностью медикаментозного лечения приходится прибегать к хирургическому вмешательству (табл. 5) [52, 69]. До начала 1980-х годов стандартом оперативного лечения являлась колпроктэктомия с илеостомией, несмотря на эпизодическое использование илеоректального анастомоза. За последние 20 лет новым «золотым стандартом» стала восстановительно-пластическая операция — колпроктэктомия с *ileoанальным резервуарным анастомозом* (ИАРА) [70, 71]. При успешном выполнении данная операция обеспечивает возможность контролируемой дефекации через задний проход с удовлетворительным качеством жизни [72]: средняя частота дефекации после формирования ИАРА от 4 до 8 раз в сутки [73–75], а суточный объем полуоформленного/жидкого стула составляет около 700 мл в сутки (в сравнении с 200 мл/сут у здорового человека).

Таблица 5

Методы хирургического лечения ЯК

Формирование постоянной илеостомы	Восстановление дефекации через задний проход		
	С формированием ИАРА в 2 этапа:	С формированием ИАРА в 3 этапа:	*Субтотальная резекция ободочной кишки с формированием илеоректального анастомоза (в исключительных случаях)
Путем колпроктэктомии с наложением постоянной илеостомы по Бруку	1) колпроктэктомия, формирование ИАРА, петлевая илеостомия по Торболлу; 2) закрытие илеостомы	1) субтотальная резекция ободочной кишки (субтотальная колэктомия), илеостомия по Торболлу; 2) проктэктомия, формирование ИАРА; 3) закрытие илеостомы	

5.3. Выбор вида хирургического лечения

Проведение восстановительно-пластической операции с формированием ИАРА (при очевидной привлекательности для пациента) возможно не во всех случаях, поскольку ряд факторов ухудшают функциональный исход вмешательства и увеличивают риск осложнений, приводя к необходимости удаления резервуара у 3,5–10% больных [76–78].

5.3.1. Факторы, влияющие на возможность формирования ИАРА

Несмотря на более высокую частоту сопутствующих заболеваний после 65 лет, само хирургическое вмешательство с формированием ИАРА у лиц старшего возраста безопасно и эффективно [79]. Однако функция анального держания, играющая ключевую роль для нормального функционирования ИАРА, очевидно, ухудшается в старшем возрасте [80]. Кроме того, у пожилых пациентов чаще развиваются осложнения, в частности резервуарит и стриктуры анастомоза [81, 82]. В то же время какой-либо определенный возрастной порог для отказа от ИАРА не определен.

Формирование ИАРА у женщин детородного возраста с ЯК на 30–70% [83, 84–87] повышает риск бесплодия (УД 3b, СР В), вероятно, из-за спаечного процесса с вовлечением маточных труб. Планируемая беременность и молодой возраст не являются противопоказаниями к данной операции, однако пациентка должна быть предупреждена о потенциальном риске бесплодия. В отдельных случаях можно рассмотреть вопрос о создании илеоректального анастомоза в качестве промежуточного этапа хирургического лечения (см. ниже).

Приблизительно у 10% пациентов даже при изучении операционного материала, полученного при колэктомии, не удается провести дифференциальную диагностику между БК и ЯК, в связи с чем выставляется диагноз недифференцирован-

ного неспецифического колита. Решение о формировании ИАРА в таких случаях принимается индивидуально, при этом пациент должен быть предупрежден о рисках неэффективности восстановительно-пластической операции и иных осложнениях, связанных с БК.

Очевидными противопоказаниями к формированию ИАРА служат рак толстой кишки и выраженная недостаточность анального сфинктера.

5.3.2. Двух- и трехэтапное хирургическое лечение с формированием ИАРА

Трехэтапное лечение (с колэктомией на первом этапе) рекомендовано в случаях тяжелой атаки у больных, не ответивших на консервативное лечение (УД 4, СР С), или если пациент принимает 20 мг преднизолона в течение более 6 недель (УД 4, СР С). Субтотальная колэктомия с илеостомией купирует интоксикацию, обусловленную колитом, что позволяет улучшить общее состояние больного, восстановить метаболизм, а изучение операционного препарата также дает возможность уточнить диагноз и исключить болезнь Крона. Субтотальная колэктомия — относительно безопасное вмешательство даже у пациентов в критическом состоянии [88–90], при этом при достаточной квалификации хирурга безопасным является и проведение минимально инвазивных или лапароскопических операций [91, 92].

5.3.3. Илеоректальный анастомоз [93–95]

Формирование илеоректального анастомоза не приводит к исцелению пациента и не исключает возможность рецидива воспаления в прямой кишке и развития рака. Данная операция при ЯК может выполняться только в исключительных случаях у женщин, планирующих беременность. Обязательным условием служит согласие паци-

ентки на регулярное обследование прямой кишки с биопсией слизистой оболочки [94, 96] (см. раздел 5.1.3 «Колоректальный рак и рекомендации по скринингу»).

5.4. Особенности хирургического вмешательства при формировании ИАРА

Реконструктивно-пластические операции с формированием ИАРА при ЯК должны выполняться в специализированных стационарах, поскольку частота осложнений и функциональный исход таких операций существенно зависят от квалификации хирурга, в частности от числа проведенных аналогичных вмешательств [94] (УД 4, СР С).

5.4.1. Длина сохраняемой прямой и/или сигмовидной ободочной кишки

Если после колэктомии по срочным показаниям при язвенном колите планируется формирование ИАРА, следует сохранить всю прямую кишку и нижнебрыжеечные сосуды (УД 4, СР С). Прямую кишку целесообразно пересечь на уровне мыса (т.е. на уровне «ректосигмоидного перехода») или дополнительно сохранить дистальный отдел сигмовидной кишки (решение принимается оперирующим хирургом). При сохранении дистального отдела сигмовидная кишка выводится на переднюю брюшную стенку в виде сигмостомы. Последний вариант является наиболее безопасным, так как в брюшной полости не остается культи кишки. При пересечении прямой кишки на уровне мыса рекомендуется в течение нескольких дней дренировать культю через задний проход для профилактики несостоятельности швов в связи с накоплением в культе слизи.

В случае сохранения отключенной прямой или прямой и сигмовидной кишки, возможно развитие вторичных воспалительных изменений слизистой оболочки по типу колита отключенной кишки. Контролируемые испытания лекарственных средств у больных после колэктомии не проводились, эмпирическое лечение заключается в применении местного месалазина [97], преднизолона, промывании отключенной прямой кишки растворами антисептиков.

5.4.2. Наложение анастомоза при формировании ИАРА

Сохранение протяженного участка прямой кишки (более 2 см над зубчатой линией) при использовании сшивающего аппарата для формирования ИАРА может быть причиной хронического воспаления в ней с дисфункцией резервуара, а также способствует сохранению риска дисплазии и (очень редко) рака [93]. Максимальная длина аноректальной слизистой оболочки между зубчатой линией и анастомозом не должна превышать 2 см (УД 4, СР С). При невозможности сформиро-

вать анастомоз при помощи сшивающего аппарата следует выполнить мукозэктомия и наложить ручной анастомоз. Несмотря на то, что при использовании сшивающего аппарата сохраняется небольшой фрагмент слизистой оболочки, риск развития рака невысок и соответствует таковому при формировании ручного анастомоза (УД 4, СР С). Формирование ИАРА в подавляющем большинстве случаев проводится под прикрытием петлевой илеостомы (УД 3b, СР С).

5.4.3. Наблюдение пациентов с ИАРА

Морфологические изменения эпителиальной выстилки резервуара обычно развиваются через 12–18 месяцев после закрытия илеостомы и характеризуются уплощением и сокращением числа ворсинок, приводящими к их атрофии («толстокишечная метаплазия») [98, 99], что потенциально связано с риском злокачественной трансформации слизистой оболочки резервуара. Кроме того, при наложении аппаратного ИАРА сохраняется небольшой участок слизистой оболочки прямой кишки («манжетка»). Риск развития рака резервуара повышен у пациентов, оперированных по поводу рака или дисплазии на фоне ЯК (и при обнаружении дисплазии в операционном материале), а также у больных ПСХ. Научное обоснование частоты контрольных обследований пациентов с ИАРА не выполнялось, однако у больных с наличием вышеуказанных факторов риска целесообразно проведение контрольных эндоскопических исследований (резервуароскопии) с биопсией слизистой оболочки не реже одного раза в 2 года.

5.5. Медикаментозная терапия в период хирургического лечения

5.5.1. Влияние лекарственной терапии на риск хирургических осложнений

Прием преднизолона в дозе свыше 20 мг в течение более 6 недель увеличивает риск хирургических осложнений [100, 101]. Предоперационный прием азатиоприна не ухудшает исход хирургического лечения [102], в то время как введение инфликсимаба и циклоспорина незадолго до операции может повышать частоту послеоперационных осложнений [103, 104], хотя данные по инфликсимабу остаются противоречивыми [105].

5.5.2. Гормональная терапия перед операцией и в раннем послеоперационном периоде

Резкое прекращение гормональной терапии может вызвать синдром отмены (острую недостаточность коры надпочечников, так называемый Аддисонический криз), что обуславливает необходимость ее временного продолжения после операции до полной отмены. На время оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном

периоде до возможности приема пациентом ГКС внутрь рекомендуется их внутривенное введение в дозе, эквивалентной 2 мг/кг преднизолона (доза, таким образом, может превышать принявшуюся до хирургического вмешательства).

На настоящий момент отсутствует надежная научная база для обоснования какой-либо схемы прекращения гормональной терапии после колэктомии по поводу ЯК. Доза ГКС для дальнейшего перорального приема в период отмены гормональной терапии определяется длительностью предшествовавшего лечения и величиной использованных доз. Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению ЯК и БК (ЕССО) [106], в случае если ГКС перед операцией применялись не более месяца, сразу после нее возможно прекращение их приема.

Если перед операцией прием продолжался более месяца, после хирургического вмешательства целесообразно перейти с вышеописанной высокой парентеральной дозы (2 мг/кг) на пероральный прием внутрь в дозе не ниже верхней границы суточной продукции кортизола, т.е. не ниже 20 мг преднизолона. Дальнейшее снижение дозы и отмена ГКС проводятся под наблюдением эндокринолога.

5.6. Резервуарит и другие осложнения хирургического лечения с формированием тонкокишечного резервуара

Резервуарит представляет собой неспецифическое воспаление тонкокишечного резервуара и наиболее частое осложнение ИАРА. Частота его возникновения в крупных специализированных центрах колеблется от 15 до 50% в течение 10 лет после формирования ИАРА [75, 107, 108]. Такие различия могут быть обусловлены существенно большим риском резервуарита при ЯК, превышающим частоту этого осложнения при формировании ИАРА по поводу других заболеваний (в частности, семейного аденоматоза толстой кишки [109, 110]).

5.6.1. Диагностика резервуарита

Диагноз устанавливается на основании клинических симптомов, а также характерных эндоскопических и гистологических изменений (УД 3а, СР В). Риск резервуарита, по-видимому, выше у некурящих и принимающих НПВС лиц, а также у пациентов с протяженным ЯК и внекишечными проявлениями, такими, например, как ПСХ (УД 3б, СР D).

К симптомам резервуарита относятся учащение дефекаций, в том числе жидким содержанием, спастические боли в животе, недержание кала (может быть самостоятельным симптомом) и тенезмы. В редких случаях возможно появление лихорадки и внекишечных проявлений. Выделение крови не является характерным и, как

правило, наблюдается при воспалении сохраненной слизистой оболочки прямой кишки (УД 1с, СР В).

У пациентов с симптомами, соответствующими резервуариту, для подтверждения диагноза необходимо провести *резервуароскопию с биопсией слизистой оболочки резервуара*. У больных с илеоанальным резервуаром нередко имеется стриктура резервуаро-анального анастомоза, поэтому для резервуароскопии предпочтительнее использовать фистулоскоп, а не колоноскоп. Всегда целесообразно предпринимать попытку провести аппарат в приводящую петлю подвздошной кишки. Следует отметить, что при достижении клинической ремиссии рутинная резервуароскопия не требуется (УД 5, СР D).

Эндоскопические признаки, соответствующие резервуариту, включают диффузную эритему, которая может быть очаговой в отличие от таковой при ЯК, характерными являются также отек и зернистость слизистой оболочки, спонтанная и контактная кровоточивость, эрозии и изъязвления. Эрозии и/или язвы по линии скобок не обязательно свидетельствуют о резервуарите. Биоптаты следует брать из слизистой оболочки резервуара и приводящей петли над ним, а не из линии скобок.

Гистологические проявления резервуарита также неспецифичны и включают признаки острого воспаления с полиморфно-ядерной лейкоцитарной инфильтрацией, крипт-абсцессами и изъязвлениями на фоне хронической воспалительной инфильтрации.

К осложнениям резервуарита относятся абсцессы, свищи, стеноз резервуаро-анального анастомоза и аденокарцинома резервуара. Последнее осложнение встречается очень редко и почти всегда при выявлении дисплазии или рака в операционном препарате, полученном при выполнении колэктомии.

Дифференциальная диагностика при подозрении на резервуарит проводится с *синдромом раздраженного резервуара* (СРР), ишемическими поражениями, болезнью Крона и в случае других редких причин дисфункции резервуара, таких как коллагенозный, цитомегаловирусный и *Cl. difficile*-ассоциированный резервуарит. Следует учитывать возможность возникновения неспецифического илеита, вызываемого приемом НПВС, и развития синдрома избыточного бактериального роста.

5.6.2. Лечение резервуарита и поддержание ремиссии

Основными препаратами, применяемыми для лечения резервуарита, остаются *антибиотики* (АБ), что позволяет классифицировать резервуарит как АБ-чувствительный, АБ-зависимый и АБ-резистентный. Первая линия терапии вклю-

чает 14-дневный курс перорального метронидазола (15–20 мг/кг/сут) или ципрофлоксацина (1000 мг/сут). Нежелательные явления значительно чаще отмечаются при приеме метронидазола. При отсутствии эффекта или развитии зависимости от указанных препаратов возможно назначение резервных препаратов — рифаксимина (2000 мг/сут), тинидазола, ректальных ГКС, ректальных препаратов месалазина, азатиоприна, в случаях АБ-резистентного резервуарита — пероральный прием будесонида (9 мг) в течение 8 недель.

Обязательное условие эффективной терапии при резистентном резервуарите — надежное исключение альтернативных причин дисфункции резервуара.

5.6.3. Воспаление слизистой оболочки сохраненного участка прямой кишки и синдром раздраженного резервуара

Другим потенциальным осложнением ИАРА является воспаление слизистой оболочки прямой кишки, сохраняемой при наложении аппаратного анастомоза. В качестве лечебного средства при воспалении «манжетки» применяются свечи месалазина 500 мг 2 раза в сутки и/или ректальные ГКС.

Синдром раздраженного резервуара [111] представляет собой функциональное расстройство, симптомы которого совпадают с проявлениями резервуарита. СРР чаще встречается у лиц,

принимавших анксиолитики или антидепрессанты до колэктомии, что косвенно свидетельствует о проявлениях у таких пациентов синдрома раздраженного кишечника до операции. Методы лечения этих двух функциональных расстройств совпадают и включают психотерапевтическую помощь и прием антидепрессантов, назначение пищевых волокон, противодиарейных препаратов, спазмолитиков, а также неабсорбируемых антибиотиков для коррекции синдрома избыточного бактериального роста.

6. Прогноз

Риск тяжелого обострения ЯК в течение жизни составляет 15%, при этом возможность тяжелой атаки выше у больных с тотальным поражением толстой кишки. При проведении адекватной противорецидивной терапии на протяжении 5 лет удается избежать обострений у половины пациентов, а в течение 10 лет — у 20%. В первый год после постановки диагноза вероятность колэктомии составляет 4–9% (при тяжелой атаке около 50%), в дальнейшем с каждым годом риск колэктомии увеличивается на 1%. Факторами риска агрессивного течения ЯК являются прогрессирование поражения от дистального (проктита) к тотальному, первичный склерозирующий холангит, а также детский и подростковый возраст на момент начала заболевания.

Список литературы

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР Медиа, 2008.
2. Gastroenterology. national manual / Ed.: V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. M.: GEOTAR Media, 2008.
3. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008.
4. Vorob'yev G.I., Khalif I.L. Nonspecific inflammatory bowel diseases. M.: Miklosh, 2008.
5. Marchal J., Hilsden R. Environment and epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Inflammatory bowel disease / Eds. Satsangi J., Sutherland L. Churchill-Livingstone, 2003:17-28.
6. Farrokhyar F., Swarbrick E.T., Irvine E.J. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2001; 36(1):2-15.
7. OCEBM Levels of Evidence Working Group. «The Oxford 2011 Levels of Evidence». Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.
8. Dignass A., Eliakim R., Magro F., Maaser C., Chowers Y., Geboes K., Mantzaris G., Reinisch W., Colombel J.F., Vermeire S., Travis S., Lindsay J.O., Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. J Crohns Colitis. 2012; 6(10):965-90.
9. Travis S.P., Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? Pract Gastroenterol 2010; 30:17-20.
10. D'Haens G., et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. Gastroenterology 2007; 132:763-86.
11. Katsanos K.H., Vermeire S., Christodoulou D.K., Riis L., Wolters F., Odes S., et al. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study. Digestion 2007; 75:113-21.
12. Silverberg M.S., et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol 2005; 19(Suppl A):5-36.
13. Truelove S.C., et al. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955; 2:1041-8.
14. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med 1987; 317:1625-9.
15. Чашкова Е.Ю., Владимирова А.А., Неустроев В.Г. и др. Воспалительные заболевания толстой кишки — аспекты диагностики. Бюлл Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН, 2011; 4-2:209-21.
16. Chashkova Ye.Yu., Vladimirova A.A., Neustroyev V.G., et al. Inflammatory bowel diseases - diagnostics aspects. Bull Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN, 2011; 4-2:209-21.
17. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Фарматека. 2011; 15:44-9.
18. Grigor'yeva G.A., Meshalkina N.Yu. Issue of inflammatory bowel diseases systemic manifestations. Farmateka. 2011; 15:44-9.

15. Issa M., Vikayapal A., Gracham M.B., et al. Impact of *Clostridium difficile* in inflammatory bowel disease patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:345-51.
16. Rodeman J.F., Dubberke E.R., Reske K.A., et al. Incidence of *Clostridium difficile* in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:339-44.
17. Issa M., Ananthakrishnan A.N., Binion D.G. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2008; 14:1432-42.
18. Nguyen G.C., Kaplan G.G., Harris M.L., et al. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. Am J Gastroenterol 2008; 103:1443-50.
19. Mindenmark M., Larsson A. Ruling out IBD estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. Clin Biochem 2012; 45:552-5.
20. Costa F., Mumolo M.G., Bellini M., Romano M.R., Ceccarelli L., Arpe P., et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. Dig Liver Dis 2003; 35:642-7.
21. Корнеева О.И., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 17(3):65-71.
21. Korneyeva O.I., Ivashkin V.T. Antibiotic-associated colitis: pathomorphology, clinical presentation, treatment. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2007; 17(3):65-71.
22. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Галимова С.Ф., Юрманова Е.Н. Микроскопический колит: клинические формы, диагностика, лечение. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 16(6):56-60.
22. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Galimova S.F., Yurmanova Ye.N. Microscopic colitis: clinical forms, diagnostics, treatment. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2006; 16(6):56-60.
23. Голованчикова В.М., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению хронических воспалительных заболеваний кишечника. Рос мед вести 2009; 14(3):29-37.
23. Golovanchikova V.M., Shifrin O.S., Ivashkin V.T. Modern approaches to treatment of chronic inflammatory bowel diseases. Ros med vesti 2009; 14(3):29-37.
24. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. Фарматека 2013; 2:42-6.
24. Belousova Ye.A., Nikitina N.V., Tsodikova O.M. Treatment of mild and moderate ulcerative colitis. Farmateka 2013; 2:42-6.
25. Халиф И.Л. Лечебная тактика при язвенном колите. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 16(3):58-62.
25. Khalif I.L. Medical tactics at ulcerative colitis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2006; 16(3):58-62.
26. Dignass A., et al. Second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. J Crohn's Colitis, Reprinted from: 2012; 6(10):991-1030.
27. Халиф И.Л. Принципы лечения язвенного колита (рекомендации российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника). Колопроктология 2006; 2:31-3.
27. Khalif I.L. Principles of treatment of ulcerative colitis (guidelines of the Russian group on inflammatory bowel diseases). Koloproctologiya 2006; 2:31-3.
28. Su C., Lewis J.D., Goldberg B., Brensinger C., Lichtenstein G.R. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. Gastroenterology 2007; 132:516-26.
29. Marshall J.K., Thabane M., Steinhart A.H., Newman J.R., Anand A., Irvine E.J. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2010 CD004115-CD004115.
30. Marshall J.K., Irvine E.J. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 1997; 40:775-81.
31. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. Dig Dis Sci 2011; 56:513-22.
32. Safdi M., De Micco M., Sninsky C., Banks P., Wruble L., Deren J., et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1997; 92:1867-71.
33. Sutherland L., Macdonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD000543.
34. Regueiro M., Loftus Jr.E.V., Steinhart A.H., Cohen R.D. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. Inflamm Bowel Dis 2006; 12:979-94.
35. Ford A.C., Achkar J.-P., Khan K.J., Kane S.V., Talley N.J., Marshall J.K., et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011; 106:601-16.
36. Kane S.V., Bjorkman D.J. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. Rev Gastroenterol Disord 2003; 3:210-8.
37. Kane S.V., Bjorkman D.J. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. Rev Gastroenterol Disord 2003; 3:210-8.
38. Gisbert J.P., Linares P.M., McNicholl A.G., Mate J., Gomollon F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30:126-37.
39. Panaccione R., Ghosh S., Middleton S., et al. Infliximab, azathioprine or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis. The UC SUCCESS trial. J Crohn's Colitis 2011; 5:13.
40. Gonzalez-Huix F., Fernandez-Banares F., Esteve-Comas M., Abad-Lacruz A., Cabre E., Acero D., et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1993; 88:227-32.
41. Khan K.J., Ullman T.A., Ford A.C., Abreu M.T., Abadir A., Abadir A., et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011; 106:661-73.
42. Ohkusa T., Kato K., Terao S., Chiba T., Mabe K., Murakami K., et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. Am J Gastroenterol 2010; 105:1820-9.
43. Järnerot G., Hertervig E., Friis-Liby I., Blomquist L., Karlen P., Granno C., et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology 2005; 128:1805-11.
44. Lees C.W., Heys D., Ho G.T., Noble C.L., Shand A.G., Mowat C., et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26:411-9.
45. Van Assche G., D'Haens G., Noman M., Vermeire S., Hiele M., Asnong K., et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2003; 125:1025-31.
46. Sjöberg M., Walch A., Meshkat M., Gustavsson A., Järnerot G., Vogelsang H., et al. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study. Inflamm Bowel Dis 2012; 18(2):212-8.
47. Sokol H., Seksik P., Carrat F., Nion-Larmurier I., Vienne A., Beaugerie L., et al. Usefulness of

- co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* 2010; 59:1363-8.
48. Reinisch W., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Feagan B.G., Rachmilewitz D., Hanauer S.B., et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:201-11.
 49. Chebli L.A., Chaves L., Dd.M., Pimentel F.F., Guerra D.M., Barros R. Md.F., Gaburri P.D., et al. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:613-9.
 50. Randall J.S.B., Warren B.F., Travis S.P., Mortensen N.J., George B.D. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg* 2010; 97:404-9.
 51. Lennard-Jones J.E., Ritchie J.K., Hilder W., Spicer C.C. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut* 1975; 16:579-84.
 52. Travis S.P., Farrant J.M., Ricketts C., et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38:905-10.
 53. Lindgren S.C., Flood L.M., Kilander A.F., Lofberg R., Persson T.B., Sjodahl R.I. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:831-5.
 54. Benazzato L., D'Inca R., Grigoletto F., Perissinotto E., Medici V., Angriman I., et al. Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment. *Dig Liver Dis* 2004; 36:461-6.
 55. Almer S., Bodemar G., Franzen L., Lindstrom E., Nystrom P., Strom M. Use of air enema radiography to assess depth of ulceration during acute attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1996; 347:1731-5.
 56. Carbonnel F., Lavergne A., Lemann M., Bitoun A., Valleur P., Hautefeuille P., et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1550-7.
 57. Ferrante M., Vermeire S., Katsanos K.H. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(2):123-8.
 58. Gonzalez-Lama Y., Fernandez-Blanco I., Lopez-San-Roman A. Open-label infliximab therapy in ulcerative colitis: a multicenter survey of results and predictors of response. *Hepatogastroenterology* 2008; 55(86-87):1609-14.
 59. Fasanmade A.A., Adedokun O.J., Olson A., Strauss R., Davis H.M. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48(5):297-308.
 60. Oussalah A., Evesque L., Laharie D., Roblin X. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(12):2617-25.
 61. Головенко А.О., Халиф И.Л., Головенко О.В., Веселов В.В. Предикторы эффективности инфликсимаба у больных с тяжелой атакой язвенного колита. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2013; 23(5):65-73.
 61. Golovenko A.O., Khalif I.L., Golovenko O.V., Veselov V.V. Predictors of efficacy of infliximab at patients with severe attack of ulcerative colitis. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2013; 23:65-73.
 62. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(9):1169-227.
 63. Rahier J.F., et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009; 3(2):47-91.
 64. Ardizzone S., Maconi G., Russo A., Imbesi V., Colombo E., Bianchi P.G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55:47-53.
 65. Eaden J.A., Abrams K.R., Mayberry J.F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48:526-35.
 66. Jess T., Loftus Jr E.V., Velayos F.S., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Smyrk T.C., et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006; 130:1039-46.
 67. Bergeron V., Vienne A., Sokol H., Seksik P., Nion-Larmurier I., Ruskone-Fourmestraux A., et al. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(11):2405-11.
 68. Rutter M., Saunders B., Wilkinson K., Rumbles S., Schofield G., Kamm M., et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126:451-9.
 69. Справочник по колопроктологии / Под ред. Ю.А. Шельгина, Л.А. Благодарного. М.: Литтерра, 2012:460-522.
 69. Manual on coloproctology / ed.: Yu.A. Shelygin, L.A. Blagodarny. M.: Litterra, 2012 : 460-522
 70. Richards D.M., Hughes S.A., Irving M.H., Scott N.A. Patient quality of life after successful restorative proctocolectomy is normal. *Colorectal Dis* 2001; 3:223-6.
 71. McLaughlin S.D., Clark S.K., Thomas-Gibson S., Tekkis P., Ciclitira P.J., Nicholls R.J. Guide to endoscopy of the ileoanal pouch following restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis; indications, technique, and management of common findings. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1256-63.
 72. Berndtsson I., Oresland T. Quality of life before and after proctocolectomy and IPAA in patients with ulcerative proctocolitis — a prospective study. *Colorectal Dis* 2003; 5:173-9.
 73. Marcello P.W., Roberts P.L., Schoetz Jr.D.J., Collier J.A., Murray J.J., Veidenheimer M.C. Long-term results of the ileoanal pouch procedure. *Arch Surg* 1993; 128:500-3 discussion 503-4.
 74. Sagar P.M., Pemberton J.H. Ileoanal pouch function and dysfunction. *Dig Dis* 1997; 15:172-88.
 75. Meagher A.P., Farouk R., Dozois R.R., Kelly K.A., Pemberton J.H. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 1998; 85:800-3.
 76. Setti-Carraro P., Ritchie J.K., Wilkinson K.H., et al. The first 10 years' experience of restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut* 1994; 35:1070-5.
 77. Fazio V.W., Ziv Y., Church J.M., et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995; 222:120-7.
 78. Belliveau P., Trudel J., Vasilevsky C.A., et al. Ileoanal anastomosis with reservoirs: complications and long-term results. *Can J Surg* 1999; 42:345-52.
 79. Pinto R.A., Canedo J., Murad-Regadas S., Regadas S.F., Weiss E.G., Wexner S.D. Ileal pouch-anal anastomosis in elderly patients: is there a difference in morbidity compared with younger patients? *Colorectal Dis* 2011; 13:177-83.
 80. Church J.M. Functional outcome and quality of life in an elderly patient with an ileal pouch-anal anastomosis: a 10-year follow up. *Aust N Z J Surg* 2000; 70:906-7.
 81. Chapman J.R., Larson D.W., Wolff B.G., Dozois E.J., Cima R.R., Pemberton J.H., et al. Ileal pouch-anal anastomosis: does age at the time of surgery affect outcome? *Arch Surg* 2005; 140:534-40.
 82. Delaney C.P., Dadvand B., Remzi F.H., Church J.M., Fazio V.W. Functional outcome, quality of life, and complications after ileal pouch-anal anastomosis in selected septuagenarians. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:890-4.

83. Olsen K.O., Joelsson M., Laurberg S., Oresland T. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg* 1999; 86:493-5.
84. Ording O.K., Juul S., Berndtsson I., Oresland T., Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002; 122:15-9.
85. Gorgun E., Remzi F.H., Goldberg J.M., Thornton J., Bast J., Hull T.L., et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery* 2004; 136:795-803.
86. Johnson P., Richard C., Ravid A., Spencer L., Pinto E., Hanna M., et al. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:1119-26.
87. Oresland T., Palmblad S., Ellstrom M., Berndtsson I., Crona N., Hulten L. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 1994; 9:77-81.
88. Alves A., Panis Y., Bouhnik Y., Maylin V., Lavergne-Slove A., Valleur P. Subtotal colectomy for severe acute colitis: a 20-year experience of a tertiary care center with an aggressive and early surgical policy. *J Am Coll Surg* 2003; 197:379-85.
89. Berg D.F., Bahadursingh A.M., Kaminski D.L., Longo W.E. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 2002; 184:45-51.
90. Hyman N.H., Cataldo P., Osler T. Urgent subtotal colectomy for severe inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:70-3.
91. Holubar S.D., Larson D.W., Dozois E.J., Pattana-Arun J., Pemberton J.H., Cima R.R. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: a reasonable approach? *Dis Colon Rectum* 2009; 52:187-92.
92. Marceau C., Alves A., Ouassii M., Bouhnik Y., Valleur P., Panis Y. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery* 2007; 141:640.
93. Annibali R., Oresland T., Hulten L. Does the level of stapled ileoanal anastomosis influence physiologic and functional outcome? *Dis Colon Rectum* 1994; 37:321-9.
94. Burns E.M., Bottle A., Aylin P., Clark S.K., Tekkis P., Darzi A., et al. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 2011; 98:408-17.
95. Tekkis P.P., Fazio V.W., Lavery I.C., Remzi F.H., Senagore A.J., Wu J.S., et al. Evaluation of the learning curve in ileal pouch-anal anastomosis surgery. *Ann Surg* 2005; 241:262-8.
96. Lepisto A.J.J.H. Fate of the rectum after colectomy with ileorectal anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Surg* 2005; 94:40-2.
97. Edwards C.M., George B., Warren B.F. Diversion colitis: new light through old windows. *Histopathology* 1999. 35(1):86-7.
98. Shepherd N.A., Jass J.R., Duval I., Moskowitz R.L., Nicholls R.J., Morson B.C. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: pathological and histochemical study of mucosal biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1987; 40:601-7.
99. Setti Carraro P.G., Talbot I.C., Nicholls J.R. Patterns of distribution of endoscopic and histological changes in the ileal reservoir after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. A long-term follow-up study. *Int J Colorectal Dis* 1998; 13:103-7.
100. Ferrante M., D'Hoore A., Vermeire S., et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1062-70.
101. Lake J.P., Firoozmand E., Kang J.C., Vassiliu P., Chan L.S., Vukasin P., et al. Effect of high-dose steroids on anastomotic complications after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. *J Gastrointest Surg* 2004; 8:547-51.
102. Mahadevan U., Loftus Jr.E.V., Tremaine W.J., Pemberton J.H., Harmsen W.S., Schleck C.D., et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8:311-6.
103. Pugliese D., Armuzzi A., Rizzo G., et al. Effect of anti-TNF-alpha treatment on short-term post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2010; 59(Suppl III): A13.
104. Subramanian V., Pollok R.C., Kang J.Y., Kumar D. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *Br J Surg* 2006; 93:793-9.
105. Yang Z., Wu Q., Wang F., Wu K., Fan D. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36(10):922-8.
106. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A., Windsor A., Colombel J.F., Allez M. et al. 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.
107. Simchuk E.J., Thirlby R.C. Risk factors and true incidence of pouchitis in patients after ileal pouch-anal anastomoses. *World J Surg* 2000; 24:851-6.
108. Stahlberg D., Gullberg K., Liljeqvist L., HELLERS G., Lofberg R. Pouchitis following pelvic pouch operation for ulcerative colitis. Incidence, cumulative risk, and risk factors. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:1012-8.
109. Penna C., Tiret E., Kartheuser A., Hannoun L., Nordlinger B., Parc R. Function of ileal J pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1993; 80:765-7.
110. Tjandra J.J., Fazio V.W., Church J.M., Oakley J.R., Milsom J.W., Lavery I.C. Similar functional results after restorative proctocolectomy in patients with familial adenomatous polyposis and mucosal ulcerative colitis. *Am J Surg* 1993; 165:322-5.
111. Shen B., Achkar J.P., Lashner B.A. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (4):972-7.

Влияние снижения массы тела на течение неалкогольной жировой болезни печени: результаты 6-месячного проспективного наблюдения

Л. В. Чеснокова, И. М. Петров, И. А. Трошина, М. В. Гончарова, И. В. Медведева

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Тюмень, Российская Федерация

Effect of weight loss on the course of non-alcoholic fatty liver disease: results of 6-month follow-up

L. V. Chesnokova, I. M. Petrov, I. A. Troshina, M. V. Goncharova, I. V. Medvedeva

State educational government-financed institution of higher professional education
«Tyumen state medical academy», Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Tyumen, Russian Federation

Цель исследования. Изучить влияние немедикаментозной коррекции массы тела на уровень маркеров высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материал и методы. Обследовано 117 пациентов с НАЖБП в стадии стеатоза в ассоциации с ожирением и метаболическим синдромом (МС) — соответственно 59 и 58 человек, медиана возраста 43 (38–46) года и 45 (39–49) лет. Определялась концентрация маркеров липидного и углеводного обмена, TNF- α , лептина, адипонектина и метаболитов оксида азота (NO).

Результаты. Снижение массы тела на 5% и более отмечено у 44,1% пациентов с НАЖБП в ассоциации с ожирением и у 56,6% в сочетании с МС, что сопровождалось значимым уменьшением концентрации атерогенных фракций липидов (холестерин, липопротеиды низкой плотности), снижением индекса инсулинорезистентности таких маркеров системного воспаления, как CRP и TNF- α , а также уменьшением концентрации лептина в группе с МС. Сравнительный

Aim of investigation. To study the effect of non-pharmaceutical correction of body weight on the level of high cardio-vascular risk markers at *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD).

Material and methods. Overall 117 patients with NAFLD at steatosis stage combined to obesity or *metabolic syndrome* (MS) — 59 and 58 patents respectively, mean age 43 years (38 to 46 years) and 45 years (39–49) were investigated. Levels of lipid and carbohydrate metabolism markers, TNF- α , leptin, adiponectin and *nitric oxide* (NO) metabolites were evaluated.

Results. Weight loss for at least 5% was gained in 44,1% of patients with NAFLD in association to obesity and in 56,6% of those with NAFLD in combination to MS, that was accompanied by significant reduction of lipid atherogenic fraction levels (cholesterol, low density lipoproteins), decrease of insulin resistance index, CRP and TNF- α inflammation markers, and decrease of leptin concentration in MS group. Comparative analysis of adiponectin and NO metabolites concentration has shown demonstrated, that in patients with NAFLD both in combination to obesity, and in combination to MS the

Петров Иван Михайлович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Тюменская государственная медицинская академия. Контактная информация: petrovtkb@mail.ru; 625007, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

Petrov Ivan M — MD, assistant-professor, chair of hospital course of internal diseases and endocrinology, Tyumen state medical academy. Contact information: petrovtkb@mail.ru; 625007, Tyumen, street Odesskaya, 54

Чеснокова Лариса Валентиновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Тюменская государственная медицинская академия. Контактная информация: l.v.chesnokova@mail.ru; 625007, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

Chesnokova Larisa V — MD, senior lecturer of chair of propedeutics of internal diseases, Tyumen state medical academy. Contact information: l.v.chesnokova@mail.ru; 625007, Tyumen, Odesskaya street, 54

анализ концентрации адипонектина и метаболитов NO показал, что у пациентов с НАЖБП как в сочетании с ожирением, так и в сочетании с MC целевой уровень снижения массы тела сопровождается повышением содержания адипонектина ($p < 0,05$) и стабильных метаболитов NO ($p < 0,05$), тогда как концентрация нитритов значимо увеличивается ($p < 0,05$) только у пациентов с ожирением.

Выводы. Снижение массы тела на 5% и более у пациентов с НАЖБП в стадии стеатоза характеризуется уменьшением концентрации биохимических маркёров высокого сердечно-сосудистого риска, на фоне этого, в группе с неэффективностью лечения физические упражнения не менее 40 мин в день ассоциируются с более низким уровнем индекса инсулинорезистентности и TNF- α на фоне более высокой концентрации метаболитов NO.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, эндотелий, лептин, адипонектин, немедикаментозная коррекция массы тела, физическая активность.

Рост интереса к *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП) вызван тем, что именно она по праву считается одним из самых распространенных заболеваний печени [1, 2]. По мнению многих исследователей, клиническая значимость выделения данной патологии обусловлена взаимосвязью с генезом атеросклероза [3, 4], что позволяет рассматривать НАЖБП в качестве предиктора высокого риска болезней системы кровообращения [5, 6].

В связи с этим увеличение частоты ожирения и последовавшим за этим рост заболеваемости НАЖБП, распространенность которой среди пациентов с *метаболическим синдромом* (МС) варьирует в диапазоне 60–75% [7, 8], с наличием эластометрических признаков фиброза более чем у 30% пациентов [9], диктует необходимость научного обоснования эффективности коррекции избыточной массы тела на уровень биохимических маркёров высокого сердечно-сосудистого риска и параметров, отражающих функцию эндотелия у пациентов с НАЖБП, ассоциированной с ожирением.

Анализ сведений литературы показывает, что снижение массы тела составляет основу лечения НАЖБП и сопровождается улучшением метаболического профиля с динамикой гистологической картины. У больных с ожирением для достижения отчетливого повышения уровня адипонектина рекомендуется потеря массы тела более 10% [10]. Накопленный нами опыт говорит о том, что достижение и поддержание указанных результатов регистрируется у 20–30% пациентов с ожирением и МС [11]. На фоне этого встречаются лишь единичные работы, свидетельствующие об изменении уровня адипонектина при соблюдении

target level of weight loss is accompanied by elevation of adiponectin level ($p < 0,05$) and NO stable metabolites ($p < 0,05$), whereas concentration of nitrites is increased significantly ($p < 0,05$) only in obese patients.

Conclusions. Weight loss for 5% and over at steatosis stage of NAFLD is characterized by decrease of biochemical cardio-vascular risk markers, in addition the group with 40 min/day physical exercises inefficacy had lower level of insulin resistance index and TNF- α along with higher levels of NO metabolites.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, endothelium, leptin, adiponectin, nonpharmaceutical treatment of body weight, physical activity.

больными НАЖБП диеты и режима физической активности, без значимого снижения массы тела. Предполагается, что физические упражнения сами по себе не увеличивают содержание сывороточного адипонектина [12], однако уменьшение *инсулинорезистентности* (ИР) за счет изменения метаболизма в мышечной ткани в определенной степени способствует данному процессу.

Цель исследования: по данным 6-месячного проспективного наблюдения изучить влияние немедикаментозной коррекции массы тела на состояние углеводного обмена, концентрацию некоторых маркёров системного воспаления — *C-реактивного белка* (СРБ), *фактора некроза опухоли- α* (TNF- α), адипокинов (лептин, адипонектин) и метаболитов *оксида азота* (NO) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в стадии стеатоза в ассоциации с ожирением и метаболическим синдромом.

Материал и методы исследования

Обследовано 117 пациентов с *абдоминальным ожирением* (АО) и МС в сочетании с НАЖБП в стадии стеатоза. НАЖБП диагностировали на основании данных анамнеза, клинического, инструментального и лабораторного обследования. При ультразвуковом исследовании определяли наличие стеатоза, устанавливали стадию заболевания с учетом активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), *щелочной фосфатазы* (ЩФ) и *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП). Ультразвуковыми критериями стеатоза (Accuvix V20 Prestige) являлось более чем 10% содержание в печени *триглицеридов* (ТГ) относительно сухой массы в сочетании с: дис-

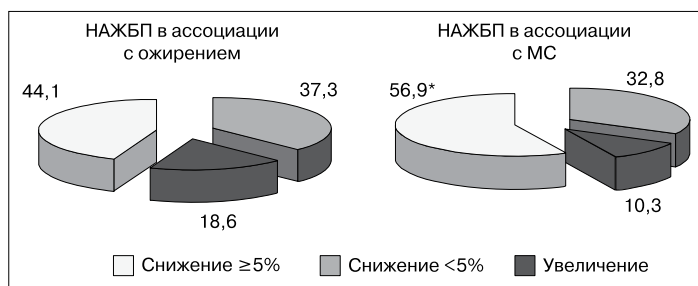
тальным затуханием эхосигнала, диффузной гиперэхогенностью паренхимы, нечеткостью сосудистого рисунка, увеличением эхогенности печени по сравнению с почками.

Пациенты были разделены на две группы: *первая группа* (59 человек) — *объем талии* (ОТ) >80 см у женщин, >94 см у мужчин (НАЖБП в стадии стеатоза) и *вторая группа* (58 человек) — наличие МС (IDF 2005) с признаками НАЖБП в стадии стеатоза. От каждого респондента получено информированное согласие на участие в исследовании, что соответствует требованиям Хельсинской декларации. Критерии исключения из исследования: НАЖБП в стадии *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ) — повышение уровня трансаминаз более чем в 2 раза от уровня рекомендуемых значений; возраст старше 60 лет; перенесенные ранее вирусные гепатиты, токсические, лекарственные, врожденные метаболические заболевания печени; быстрое похудание, парентеральное питание более 2 нед; описторхозная инвазия; хронические заболевания желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции.

Доля лиц женского пола составила 82,9%, мужского — 17,1%, медиана (Q_1 – Q_3) возраста в первой группе 43 года (38–46), во второй группе — 45 (39–49) лет ($p=0,79$), параметры по *индексу массы тела* (ИМТ) — 32,3 (29,7–35,7) кг/м² и 34,5 (32,2–36,9) кг/м².

Анализ уровня трансаминаз показал, что концентрации АсАТ, АлАТ, ЩФ и ГГТП значимо различаются между группами ($p<0,05$), при этом по всем этим позициям регистрируется более высокое их содержание в группе с НАЖБП в стадии стеатоза в сочетании с МС ($p<0,05$), что подтверждается результатами проверки нулевой статистической гипотезы с использованием двустороннего непараметрического критерия Манна–Уитни. Так, у пациентов второй группы активность АсАТ составила 36,0 (27,5–47,5) МЕ/л, АлАТ — 42,5 (20–57) МЕ/л, ЩФ — 236 (198–261) МЕ/л и ГГТП — 43 (31–51) МЕ/л, тогда как в первой группе соответственно 26 (17,4–30) МЕ/л, 25 (18–27) МЕ/л, 201 (186–240) МЕ/л и 38 (23–43) МЕ/л. Таким образом, у всех обследованных пациентов уровень трансаминаз не превышал более чем в 2 раза рекомендованных значений для практически здоровых лиц, что рассматривалось нами как маркёр наличия НАСГ.

В процессе 6-месячного проспективного наблюдения определяли влияние снижения массы тела на 5% и более на состояние углеводного обмена, концентрацию некоторых маркёров системного воспаления, адипокинов и маркёров функции эндотелия у пациентов с ожирением и НАЖБП в стадии стеатоза в зависимости от выраженности метаболических нарушений. Кроме того, оценивали влияние увеличения физической активности



Структура динамики массы тела в группах исследования * $p<0,05$ по сравнению с первой группой, критерий χ^2 .

при неэффективности немедикаментозной коррекции массы тела.

Для определения концентрации TNF- α , лептина и адипонектина в плазме крови использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа (реактивы Bender MedSystems). Для изучения метаболизма *оксида азота* (NO) исследовали концентрацию стабильных метаболитов оксида азота (NO₂ и NO₃) в сыворотке крови спектрофотометрическим методом с применением реактива Гриса [13].

Немедикаментозная коррекция включала в себя два компонента: 1) коррекция нутриционного статуса (персонифицированная диета с постепенным снижением суточной калорийности рациона) и 2) выполнение дозированных физических нагрузок умеренной интенсивности (регулярные упражнения ежедневно не менее 45 мин). По данным литературы, предпочтение отдается 60 минутам, однако некоторые руководства по использованию физической активности в рамках коррекции избыточной массы тела и ожирения допускают умеренную интенсивность быстрой ходьбы не менее 30 мин [14, 15].

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась с использованием программы Statistica 10. Тестирование параметров распределения проводилось с помощью критериев Колмогорова–Смирнова; учитывая непараметрический характер распределения данных применялись методы непараметрической статистики. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и значений 25–75 перцентиля — Ме (интерквартильный размах). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в двух независимых группах использовался непараметрический критерий Манна–Уитни, различия для качественных признаков установлены методом χ^2 . Сравнение клинико-лабораторных параметров в динамике проводилось с помощью непараметрического критерия Вилкоксона для парных величин.

Результаты исследования

Анализ динамики ИМТ показал следующее (см. рисунок). Через 6 мес коррекции во всех груп-

Таблица 1
Динамика липидного профиля у пациентов с НАЖБП, достигших и не достигших целевого снижения массы тела, Me (Q_1-Q_3)

Показатель	Первая группа, n=59				Вторая группа, n=58			
	Снижение <5% (n=33)		Снижение ≥5% (n=26)		Снижение <5% (n=25)		Снижение ≥5% (n=33)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
АсАТ, МЕ/л	24 (18,5–31)	21 (17,5–38)	26 (17,5–30)	24 (18–28)	37 (27,5–46,5)	36,5 (25–44,5)	35 (28,5–45,5)	30 (22–35,5)*#
АлАТ, МЕ/л	23 (19–28)	25 (20–27)	25 (20,5–27)	22,5 (17–30)	35 (25–38,5)	37 (29–39)	36,5 (28–39)	33 (28–39)
ЩФ, МЕ/л	210 (189–239,5)	221 (207–257)	201 (186–240)	205 (182–245)	235 (194–263)	238 (189–253)	240,5 (199–271)	238 (200–265)
ГГТП, МЕ/л	36 (26–41)	36 (26–41)	38 (23,5–43)	37 (20–42)	44,5 (32–51)	44,5 (32–51)	43 (31–48)	37 (25–42)*#
ОХС, ммоль/л	5,3 (4,7–5,38)	5,38 (4,75–5,89)	5,3 (4,7–5,38)	5,11 (4,45–5,67)*#	5,9 (5,61–6,4)	5,8 (5,61–6,4)	5,8 (5,41–6,1)	5,3 (4,9–5,9)*#
ЛПВП, ммоль/л	1,21 (1,12–1,26)	1,27 (1,34–1,6)	1,2 (1,1–1,26)	1,29 (1,22–1,3)	1,14 (1,08–1,26)	1,1 (1,08–1,36)	1,12 (1,08–1,26)	1,21 (1,1–1,3)
ЛПНП, ммоль/л	3,2 (2,8–3,5)	3,08 (2,54–3,62)	3,3 (2,94–3,7)	2,54 (2,22–2,97)*#	3,47 (3,3–3,8)	3,5 (3,2–3,68)	3,47 (3,3–3,8)	3,2 (3,0–3,45)*#
КА, у.е.	3,3 (2,76–3,6)	3,24 (2,9–3,5)	3,4 (2,6–3,8)	2,95 (0,73–1,21)*#	4,18 (3,6–4,5)	4,23 (3,8–4,6)	4,18 (3,3–4,7)	3,38 (2,9–3,89)*#
ТГ, ммоль/л	1,46 (1,2–1,54)	1,4 (1,31–1,67)	1,39 (1,1–1,5)	1,35 (1,2–1,6)	1,9 (1,6–2,1)	1,8 (1,61–2,08)	1,86 (1,68–2,11)	1,7 (1,5–2,0)

Примечания: ОХС – общий холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности,

КА – коэффициент атерогенности

*p<0,05 по сравнению с аналогичной группой в динамике лечения, критерий Вилкоксона; #p<0,05 по сравнению с группой без целевого снижения массы тела, критерий Манна–Уитни.

пах исследования отмечено значимое снижение данного показателя (p<0,05). У пациентов с НАЖБП в сочетании с АО он снизился до 31,2 (28,5–33,9) кг/м², что составило 3,7 (3,2–6,7)% от исходного уровня. В группе НАЖБП в сочетании с МС медиана (Q_1-Q_3) снижения составила 6,6 (3,7–7,2)% (p<0,05) – в абсолютных значениях ИМТ равнялся 31,9 (29,9–33,6) кг/м².

Таким образом, масса тела по итогам 6-месячного проспективного наблюдения у пациентов первой группы снизилась на 3,7 (3,2–6,7)%, а во второй группе – на 5,8 (3,7–6,1)%. На фоне этого у больных обеих групп значимо (p<0,05) снизились показатели *объема бедер* (ОБ) – на 2,6 (1,8–3,8)% в первой группе и на 4,0 (3,5–5,7)% во второй, тогда как статистически значимая динамика по ОТ выявлена только в группе пациентов с НАЖБП в сочетании с МС – 3,6 (2,3–4,8)% (p<0,05). Исследование динамики массы тела в процентном соотношении показало, что через 6 мес наблюдения в первой группе целевое снижение массы тела отмечено у 44,1% больных, аналогичные параметры во второй группе составили 56,6%.

У пациентов с НАЖБП в стадии стеатоза в сочетании с МС при достижении целевого снижения массы тела статистически значимо снижалась активность АсАТ (p<0,05) и ГГТП (p<0,05) при некоторой динамике по содержанию АлАТ (табл. 1). У больных с АО показатели данных ферментов практически не изменились. При этом у пациентов с МС в сочетании с НАЖБП уровень АсАТ и ГГТП был ниже не только исходных значений, но и аналогичных параметров у пациентов без достижения целевого снижения массы тела (p<0,05), составляя 30 (22–35,5) МЕ/л и 37 (25–42) МЕ/л соответственно. На фоне этого у пациентов первой группы, не достигших целевого снижения массы тела, увеличилось содержание ЩФ

Таблица 2

Динамика параметров углеводного обмена, концентрации СРБ, TNF- α , адипокинов и метаболитов NO у пациентов с НАЖБП, достигших и не достигших целевого снижения массы тела, Me (Q_1 – Q_3)

Показатель	Первая группа, n=59				Вторая группа, n=58			
	Снижение <5% (n=33)		Снижение $\geq$ 5% (n=26)		Снижение <5% (n=25)		Снижение $\geq$ 5% (n=33)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Инсулин, нг/мл	11,9 (7,7–15,2)	9,2 (7,1–11,8)*	12,1 (7,6–14,9)	8,9 (6,9–10,7)*	16,1 (12,7–19,8)	13,6 (11,4–14,9)	15,9 (12,2–21,5)	12,1 (9,7–14,7)*#
Индекс НОМА-IR	2,54 (1,9–2,7)	2,1 (1,5–2,32)*	2,6 (1,8–2,9)	1,9 (1,59–2,2)*	3,1 (2,18–4,3)	2,8 (2,4–4,1)	3,2 (2,5–4,0)	2,71 (2,3–3,67)*#
СРБ, мг/л	1,81 (1,3–3,1)	1,6 (1,1–2,5)*	1,9 (1,2–3,0)	1,5 (1,1–2,41)*	3,09 (2,5–4,3)	2,8 (2,1–3,6)*	3,18 (2,65–4,3)	2,6 (2,12–3,79)*
TNF- α , пг/мл	188 (114,6–299,1)	179 (101–280,5)	195,6 (112,4–286,4)	164,2 (102,1–232,1)*	246,4 (181,1–343,7)	260 (187,5–356,2)	250,4 (179,5–351,2)	220,4 (157,8–296,8)*#
Лептин, нг/мл	18,1 (14,1–28,9)	18,9 (14,8–30,4)	18,5 (14–32,9)	17,4 (13,2–26,9)	21,4 (11,4–29,1)	19,9 (12,5–26,5)	20,5 (12,6–27,8)	17,8 (11,2–21,5)*
Адипонектин, нг/мл	9,8 (7,2–11,4)	9,5 (7,0–11,4)	10,1 (7,5–11,9)	10,9 (7,9–13,4)*	8,21 (6,9–12,1)	8,4 (7,7–12,9)	8,1 (7,2–11,4)	8,6 (7,8–13,4)*
NO ₂ , мкмоль/л	2,3 (2,1–2,7)	2,4 (2,0–2,8)	2,4 (1,9–2,6)	2,7 (2,2–2,89)*	2,26 (1,99–2,47)	2,29 (2,1–2,9)	2,3 (1,9–2,5)	2,5 (2,32–2,8)*
NO ₂ + NO ₃ , мкмоль/л	33,5 (27,4–39,5)	34,8 (26,9–37,8)	32,8 (25,7–38,2)	38,9 (29,3–38,2)	31,5 (25,6–33,8)	32,8 (23,7–35,5)	30,4 (24,5–34,5)	32,9 (27,6–35,6)*

*p<0,05 по сравнению с аналогичной группой в динамике лечения, критерий Вилкоксона; #p<0,05 по сравнению с группой без целевого снижения массы тела, критерий Манна–Уитни.

(p<0,05) – с 210 (189–239,5) до 221 (207–257) ME/л.

При сравнительном анализе липидного профиля пациентов (см. табл. 1) установлено, что в группе больных НАЖБП в сочетании с АО при достижении целевого снижения массы тела отмечено статистически достоверное снижение содержания ОХС (p<0,05) и ЛПНП (p<0,05), что привело к значимому уменьшению КА (p<0,05). Также результаты анализа продемонстрировали тенденцию к уменьшению уровня ТГ и росту содержания ЛПВП относительно исходных величин (различия статистически не значимы).

В группе больных НАЖБП в ассоциации с МС получены аналогичные данные. Так, только при достижении целевого снижения массы тела выявлено статистически достоверное снижение содержания ОХС (p<0,05) и ЛПНП (p<0,05). На фоне этого значимо уменьшился КА, уровень которого составил 3,38 (2,9–3,89) у.е., что ниже как исходных величин (p<0,05), так и значений данного параметра у больных без целевого снижения массы тела (p<0,05), у которых аналогичные параметры составили 4,18 (3,3–4,7) и 4,23 (3,8–4,6) у.е. соответственно.

Как следует из представленных в табл. 2 данных, у больных первой группы после проведения немедикаментозной коррекции массы тела в течение 6 мес было зарегистрировано значимое снижение уровня инсулина (p<0,05) и индекса НОМА-IR (p<0,05) как у пациентов, достигших целевых значений снижения массы тела, так и со снижением массы тела <5%. При НАЖБП в сочетании с МС только в группе с целевым уровнем снижения массы тела отмечена значимая динамика по концентрации инсулина (p<0,05), содержание которого снизилось с 15,9 (12,2–21,5) до 12,1 (9,7–14,7) нг/мл, что сопровождалось снижением индекса ИР (p<0,05) с 3,2 (2,5–4,0) до 2,7 (2,3–3,7) у.е.

В процессе изучения динамики изменений маркёров системного воспаления и адипокинов установлено, что в первой группе с целевым снижением массы тела (5% и более) в сравнении с исходными данными значимо уменьшилась концентрация СРБ и TNF- α (p<0,05). Необходимо отметить также, что даже небольшое снижение массы

Таблица 3
Динамика параметров углеводного обмена, концентрации TNF- α , адипонектина и метаболитов NO у пациентов с НАЖБП с неэффективностью снижения массы тела по результатам проспективного наблюдения, в зависимости от уровня физической активности, Me (Q_1 – Q_3)

Показатель	Первая группа, n=33			Вторая группа, n=25		
	Низкая физическая активность (n=15)		Соблюдение рекомендаций (n=18)	Низкая физическая активность (n=12)		Соблюдение рекомендаций (n=13)
	исходно	через 6 мес		исходно	через 6 мес	
Индекс HOMA-IR	2,48 (2,1–2,69)	2,5 (1,9–2,97)	2,54 (1,9–2,7)	3,2 (2,3–4,4)	3,1 (2,9–4,4)	3,1 (2,8–4,3)
TNF- α , пг/мл	186,8 (132,6–301,1)	182 (109,5–290,2)	190 (120,4–281,5)	243,1 (175,7–324,6)	280 (196,7–372)	256,4 (181,1–343,7)
Адипонектин, нг/мл	9,6 (7,3–11,9)	9,5 (7,2–11,6)	9,9 (7,5–12,4)	8,2 (6,5–9,7)	8,4 (7,5–10,3)	8,1 (6,7–11,1)
NO ₂ + NO ₃ , мкмоль/л	34,2 (28,6–36,4)	33,1 (28,4–35,4)	32,1 (25,3–35,3)	30,9 (27,5–34,2)	33,1 (24,5–34,1)	32,0 (26,8–34,5)

*p<0,05 по сравнению с аналогичной группой в динамике лечения, критерий Wilcoxon; #p<0,05 по сравнению с группой без целевого снижения массы тела, критерий Манна–Уитни.

тела (менее 5%) приводит к снижению уровня СРБ у данной категории больных (p<0,05). При этом у пациентов с НАЖБП в ассоциации с МС спектр изменений анализируемых показателей также касался в основном группы с достижением целевых цифр снижения массы тела и характеризовался снижением уровня СРБ, TNF- α и лептина (p<0,05). У больных с менее значимым снижением массы тела статистически достоверно уменьшились только показатели СРБ (p<0,05), концентрация которого снизилась с 3,09 (2,5–4,3) до 2,8 (2,1–3,6) мг/л.

Сравнительный анализ концентрации адипонектина и метаболитов NO показал, что у пациентов с НАЖБП в сочетании как с АО, так и с МС снижение массы тела на 5% и более сопровождается увеличением содержания адипонектина и стабильных метаболитов NO (p<0,05), тогда как концентрация NO₂ значимо (p<0,05) увеличивается только у данной категории пациентов первой группы (табл. 3). При этом в группе с неэффективностью лечения соблюдение рекомендаций по физической активности – физические упражнения не менее 40 мин в день – ассоциируется с более низким уровнем индекса ИР и TNF- α (p<0,05) на фоне более высокой концентрации метаболитов оксида азота (p<0,05). Указанные изменения зарегистрированы у пациентов с ожирением, а у пациентов с МС они зафиксированы только по ИР и TNF- α (p<0,05). Значимой динамики по содержанию адипонектина не отмечено ни в одной из групп пациентов с НАЖБП в стадии стеатоза (см. табл. 3).

Обсуждение результатов исследования

По нашему мнению, более выраженная динамика антропометрических параметров у пациентов с МС связана с исходно более высоким желанием пациентов этой группы снизить массу тела, подтверждением чему служат результаты анамnestического анализа. Согласно рекомендациям экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP АТР III, 2003 г.), снижение массы тела у пациентов с АО и МС должно составлять 7–10% от исходной. При такой потере массы тела, как правило, снижается уровень артериального давления, улучшаются показатели липидного и углеводного обмена, однако по опыту многочисленных исследований в указанные границы попадает менее 40–50% участников немедикаментозной коррекции массы тела [11]. В этой связи целевым считалось достижение и поддержание массы тела (по итогам 6-месячного проспективного наблюдения) ниже уровня исходных значений на 5% и более.

Отсутствие динамики по концентрации трансаминаз у пациентов с АО, скорее всего, связано

с исключением на этапе формирования групп исследования больных с высоким содержанием данных ферментов, что рассматривалось как критерий развития стеатогепатита.

Анализ параметров липидного и углеводного обмена показал, что при достижении целевого снижения массы тела коэффициент атерогенности в первой группе снизился на 13,3%, а в группе МС в сочетании с НАЖБП практически на 20%. Полученные данные по динамике концентрации инсулина и индекса НОМА-IR в обеих группах свидетельствуют о снижении степени выраженности ИР на фоне немедикаментозной коррекции массы тела. Этот факт имеет очень важное значение, так как именно ИР рассматривается как одно из главных патогенетических звеньев ожирения и МС, играющее ведущую роль в прогрессировании НАЖБП. [16]. Учитывая при этом исходно высокие показатели концентрации СРБ и TNF- α ($p < 0,05$), данные изменения у больных с НАЖБП и МС могут иметь большое значение в тенденции к нормализации метаболических нарушений, снижая тем самым риск диабета.

ИР приводит также к формированию эндотелиальной дисфункции [17], тогда как адипонектин имеет противоположный эффект, однако механизм его влияния на эндотелий и роль в дан-

ном процессе лептинорезистентности остаются предметом дискуссии [18–20]. Выявленное нами повышение содержания метаболитов NO у больных с НАЖБП можно рассматривать в качестве маркера снижения дефицита NO и некоторого нивелирования дисфункции эндотелия у этих лиц.

Выводы

Снижение массы тела на 5% и более у пациентов с НАЖБП в стадии стеатоза приводит к существенной нормализации показателей липидного и углеводного обмена, уменьшению содержания провоспалительных цитокинов при росте концентрации адипонектина, что может иметь большое значение в снижении кардиометаболического риска у рассматриваемой категории пациентов. Изменения данных параметров регистрируются как у больных с АО, так и в группе с МС, что дополнительно демонстрирует необходимость более раннего применения активных немедикаментозных мероприятий при МС. При этом в группе с неэффективностью лечения физические упражнения не менее 40 мин в день ассоциируются с более низким уровнем индекса ИР на фоне более высокой концентрации метаболитов оксида азота.

Список литературы

1. Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Платонова О.Е., Ушакова Т.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска атеросклероза. Экспер клин гастроэнтерол 2010; 7:20-4.
1. Roytberg G.Ye., Sharkhun O.O., Platonova O.Ye., Ushakova T.I. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor of atherosclerosis. Ekspier klin gastroenterol 2010; 7:20-4.
2. Argo C.K., Northup P.G., Al-Osaimi A.M., Caldwell S.H. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol 2009; 51:371-9.
3. Targher G., Marra F., Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? Diabetologia 2008; 51:1947-53.
4. Ekstedt M., Franzén L.E., Mathiesen U.L., et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology 2006; 44:865-73.
5. Кособян Е.П., Смирнова О.М. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени. Сахарный диабет 2010; 1:55-64.
5. Kosobyan Ye.P., Smirnova O.M. Modern concepts of non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis. Diabetes mellitus 2010; 1:55-64.
6. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Рос мед вести 2009; 3(14):1-12.
6. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Ros med vesti 2009; 3(14):1-12.
7. Matteoni C., Younossi Z.M., Gramlich T. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical pathological severity. Gastroenterology 2009; 116:1413-9.
8. Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C.P., Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 Special Conference. J Hepatol 2010; 53:372-84.
9. Чеснокова Л.В., Петров И.М., Трошина И.А., Медведева И.В. Содержание провоспалительных цитокинов в зависимости от стадии фиброза у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Клин мед 2013; 12(91):34-8.
9. Chesnokova L.V., Petrov I.M., Troshina I.A., Medvedeva I.V. Contents of proinflammatory cytokines in relation to fibrosis stage at patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Klin med 2013; 12(91):34-8.
10. Mousavinasab F., Tahtinen T., Jokelainen J., et al. Lack of increase of serum adiponectin concentrations with a moderate weight loss during six months on a high-caloric diet in military service among a young male Finnish population. Endocrine 2005; 26:65-9.
11. Петров И.М., Шоломов И.Ф., Медведева И.В. Трехлетняя эффективность обучения больных с высоким сердечно-сосудистым риском в условиях организованной популяции промышленного города Крайнего Севера. Ожирение и метаболизм 2013; 3:37-43.
11. Petrov I.M., Sholomov I.F., Medvedeva I.V. Efficacy of three-year education of high cardio-vascular risk patients in organized population of Far North industrial city. Ozhirenyie i metabolism, 2013; 3:37-43.
12. Chang L.C., Huang K.C., Wu Y.W., et al. The clinical implications of blood adiponectin in cardiometabolic disorders. J Formos Med Assoc 2009; 108:353-66.
13. Орлова Е.А. Анализ нитритов и нитратов в ткани при экспериментальной острой почечной недостаточности. Укр журн екстремальной мед 2002; 1(3):79-82.
13. Orlova Ye.A. Nitrites and nitrates tissue assay at experimental acute renal failure. Ukr zhurn ekstremalnoy med 2002; 1(3):79-82.

14. *Thompson P.D., Buchner D., Piña I.L., et al.* Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the council on clinical cardiology (subcommittee on exercise, rehabilitation, and prevention) and the council on nutrition, physical activity, and metabolism (subcommittee on physical activity). *Circulation* 2003; 107(24):3109-16.
15. *Grundey S.M., Hansen B., Smith S.C., Cleeman J.I., Kahn R.A.* American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109(4):551-6.
16. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2010; 20(1):4-13.
16. *Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V.* Lipotoxicity and metabolic disorders at obesity. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2010; 20(1):4-13.
17. *Kuboki K., Jiang Z.Y., Takahara N., Ha S.W., et al.* Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and *in vivo*: a specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000; 101(6):6768.
18. *Belkowski J.* Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; 39(2):168-78.
19. *Kaur J.* A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014:943162.
20. *Wang J., Wang H., Luo W., Guo C., et al.* Leptin-induced endothelial dysfunction is mediated by sympathetic nervous system activity. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(5):000299.

В-клеточная неходжкинская лимфома у пациентки с хроническим гепатитом С и смешанной криоглобулинемией

(Клиническое наблюдение)

В. С. Адоньева¹, Е. А. Колодяжная², А. Б. Бочкарев³

¹Бюджетное учреждение здравоохранения Орловской области «Поликлиника № 2»

²Бюджетное учреждение здравоохранения Орловской области

«Орловский онкологический диспансер»

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Орловский государственный университет»

B-cell non-Hodgkin's lymphoma in the patient with chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia (*Clinical case*)

V. S. Adonyeva¹, Ye. A. Kolodyazhnaya², A. B. Bochkarev³

¹ Government-financed healthcare institution of Oryol region «Polyclinic N 2»

² Government-financed healthcare institution of Oryol region «Oryol oncologic dispensary»

³ State educational government-financed institution of higher professional education «Oryol state university»

Цель публикации. Описать клинический случай развития В-клеточной неходжкинской лимфомы (В-НХЛ) у пациентки с хроническим гепатитом С. Показать возможность одновременного лечения В-НХЛ и вирусной инфекции, регресса лимфомы на фоне противовирусной терапии.

Основные положения. Представленное наблюдение демонстрирует развитие В-клеточной неходжкинской лимфомы у пациентки с длительным инфицированием вирусом гепатита С, протекавшим с аутоиммунными нарушениями в виде смешанной криоглобулинемии. Проведение лабораторных тестов выявило умеренную активность ферментов цитолиза — аланинаминотрансферазы (АлАТ) 135 МЕ/мл, аспартатаминотрансферазы (АсАТ) 140 МЕ/мл. Иммунологическое исследование под-

The aim of publication. To describe clinical case of development B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) in the patient with chronic hepatitis C, to demonstrate potential of concurrent treatment of B-NHL and viral infection, regression of lymphoma on a background of antiviral therapy.

Summary. Presented case shows development of B-cell non-Hodgkin's lymphoma in the patient with long-term infection of hepatitis C virus and autoimmune disorders, i.e. mixed cryoglobulinemia. Laboratory tests revealed moderate cytolytic activity: alanine transaminase (ALT) was 135 U/ml, aspartate aminotransferase (AST) — 140 U/ml. Immunologic tests have confirmed the presence of HCV (RNA HCV — 15374 IU, genotype 1b). Abdominal US demonstrated signs of severe diffuse changes of the liver, pancreas, splenomegaly, signs of

Адоньева Виктория Сергеевна — заведующая отделением инфекционных заболеваний и иммунопрофилактики БУЗ Орловской области «Поликлиника № 2». Контактная информация: ad-viktoria69@yandex.ru; 302040, г. Орел, ул. 8 Марта, д. 2

Adonyeva Viktoriya S — head of infectious diseases and immunological prophylaxes department State-funded healthcare institution of Oryol region «Polyclinic N 2». Contact information: ad-viktoria69@yandex.ru; 302040, Orel, March 8th street, 2

Колодяжная Елена Александровна — химиотерапевт 5-го онкологического отделения БУЗ Орловской области «Орловский онкологический диспансер»

Kolodyazhnaya Yelena A — chemotherapist, 5-th oncologic department, State-funded healthcare institution of Oryol region «Oryol oncologic dispensary»

Бочкарев Алексей Борисович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии, оперативной хирургии и медицины катастроф ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет». Контактная информация: bochkarev71@mail.ru; 302028, г. Орел, ул. Октябрьская, д. 25

Bochkarev Aleksey B — MD, lecturer of the Chair of anatomy, operative surgery and emergency medicine, State educational government-financed institution of higher professional education «Oryol state university». Contact information: bochkarev71@mail.ru; 302028, Orel, Oktyabr'skaya street, 25

твердило наличие анти-HCV (РНК HCV — 15374 МЕ, генотип 1b). По данным УЗИ выявлены признаки выраженных диффузных изменений печени, поджелудочной железы, спленомегалия, признаки лимфоаденопатии. Наличие смешанной криоглобулинемии в рамках хронической HCV-инфекции, большая давность инфицирования позволили предположить у больной возникновение HCV-ассоциированной лимфомы. Лечение: интерферон- α 2b по 3 млн МЕ через день, рибавирин по 1000 мг в сутки.

На 4-й неделе терапии зарегистрирован быстрый вирусологический ответ (РНК HCV <16 МЕ/мл), сопровождавшийся биохимической ремиссией (АлАТ 17 МЕ/мл, АсАТ 19 МЕ/мл). При проведении УЗИ мягких тканей грудной клетки и передней брюшной стенки патологических объемных образований не выявлено, исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства показало отсутствие визуализируемых лимфатических узлов.

Выводы. Быстрый регресс очагов лимфопролиферации на фоне противовирусного лечения (интерферон- α 2b в сочетании с рибавирином) может служить подтверждением роли HCV-инфекции в возникновении лимфомы и коррелирует с подавлением HCV. Одновременное проведение противовирусного лечения и полихимиотерапии может быть рекомендовано пациентам с HCV-ассоциированными лимфомами.

Ключевые слова: гепатит С, неходжкинская лимфома, противовирусное лечение.

lymphadenopathy. Presence of mixed cryoglobulinemia within symptomatics of chronic HCV-infection, long history of infection were indicative of HCV-associated lymphoma development. Treatment: interferon- 2b 3 million IU per day, ribavirin 1000 mg per day.

On the 4-th week of treatment rapid virologic response (RNA HCV <16 U/ml), accompanied by biochemical remission (ALT 17 U/ml, AST 19 U/ml) was achieved. At US of the chest soft tissues and anterior abdominal wall no pathological mass lesions were revealed, at investigation of abdominal organs and retroperitoneum no lymph nodes were visualized.

Conclusions. Rapid regression of foci lymphatic proliferation on a background of antiviral treatment (interferon- α 2b combined to ribavirin) can serve as confirmation of HCV-infection role in lymphoma development and correlates to HCV suppression. Simultaneous antiviral treatment and polychemotherapy can be recommended at HCV-associated lymphomas.

Key words: hepatitis C, non-Hodgkin's lymphoma, antiviral treatment.

В последние годы все большее внимание специалистов привлекает проблема *хронического гепатита С* (ХГС). Широкая распространенность, неуклонный рост заболеваемости, высокая частота формирования цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы и развитие различных внепеченочных проявлений определяют повышенный интерес к этому заболеванию, актуальность и важность его дальнейшего изучения.

При инфицировании *вирусом гепатита С* (HCV) описан широкий спектр внепеченочных поражений и иммунопатологических состояний, развитию которых, как правило, предшествует длительное течение заболевания.

Первое сообщение, привлечшее внимание к ассоциации между HCV и лимфопролиферативными заболеваниями, опубликовано в 1991 г. С. Ferri и соавт. [7]. Исследователи установили, что у больных ХГС с высокой частотой встречается доброкачественное лимфопролиферативное заболевание — *смешанная криоглобулинемия* (СКГ), клинически проявляющаяся криоглобулинемическим синдромом: пурпурой, артралгиями, поражением ряда органов и систем (криоглобулинемический гломерулонефрит, периферическая нейропатия, синдром Рейно) [8, 11].

СКГ относится к II и III типам криоглобулинемии по классификации J.-C. Brouet (1974). При

СКГ II типа криоглобулины представлены комплексами поликлональных IgG и моноклональных IgM с активностью ревматоидного фактора, при СКГ III типа — комплексами поликлональных IgG и поликлональных IgM с активностью ревматоидного фактора. В настоящее время СКГ рассматривается как специфическое проявление хронической HCV-инфекции. Так, в России, по данным Т.М. Игнатовой и соавт., частота выявления СКГ среди пациентов с установленным диагнозом хронического гепатита С составила 37% [1].

У части больных ХГС доброкачественная лимфопролиферация трансформируется в злокачественную. В 8–10% случаев при СКГ II типа формируется В-клеточная лимфома [5, 10]. Антитела к HCV с высокой частотой определяются в крови больных с *неходжкинскими лимфомами* (НХЛ): С. Ferri и соавт. в 1994 г. обследовали 50 пациентов с НХЛ и обнаружили у 30% из них антитела к HCV, у 32% — вiremию HCV [9]. Сравнительное изучение группы здоровых людей и больных лимфогранулематозом показало, что антитела к HCV встречаются у них лишь в 1–3 и 3% случаев соответственно.

Вирус гепатита С персистирует в иммунокомпетентных клетках кроветворной системы, но не способен к интеграции в геном клетки хозяина. Лимфомогенез при HCV-инфекции рассматри-

вается как многостадийный процесс, в основе которого лежит патологическая пролиферация клеток, сочетающаяся с повреждением их генома. Патологическую пролиферацию связывают со снижением порога активации В-лимфоцитов, обусловленной взаимодействием HCV со специфическими рецепторами В-клеток (CD81), а также подавлением апоптоза. При HCV-инфекции в В-лимфоцитах повышается экспрессия bcl-2 белка (вследствие *t* (14;18) транслокации), играющего важную роль в подавлении апоптоза. Показано также, что сепротейн HCV регулирует с-мус транскрипцию и что bcl-2 и с-мус взаимодействуют в лимфогенезе [2, 16, 21].

Ретроспективный анализ пациентов, точная дата инфицирования которых может быть установлена, свидетельствует о том, что латентный период от инфицирования до манифестации лимфомы составляет в среднем 15 лет [12, 22].

Более 75% лимфом при HCV-инфекции происходят из В-лимфоцитов (В-НХЛ) и относятся к лимфомам низкой или средней степени злокачественности [15]. Имеются данные, что некоторые виды лимфом встречаются особенно часто — лимфома плазмочитарная лимфома, лимфома из клеток маргинальной зоны, диффузная крупноклеточная лимфома. Предполагается связь между HCV и лимфомой мукозоассоциированной лимфоидной ткани (MALT-лимфомой) [2]. Лимфомы, ассоциированные с HCV, наиболее часто развиваются вне лимфатических узлов, преимущественно в печени, селезенке и слюнных железах [6, 18, 19]. Это указывает на способность вируса гепатита С инфицировать данные органы.

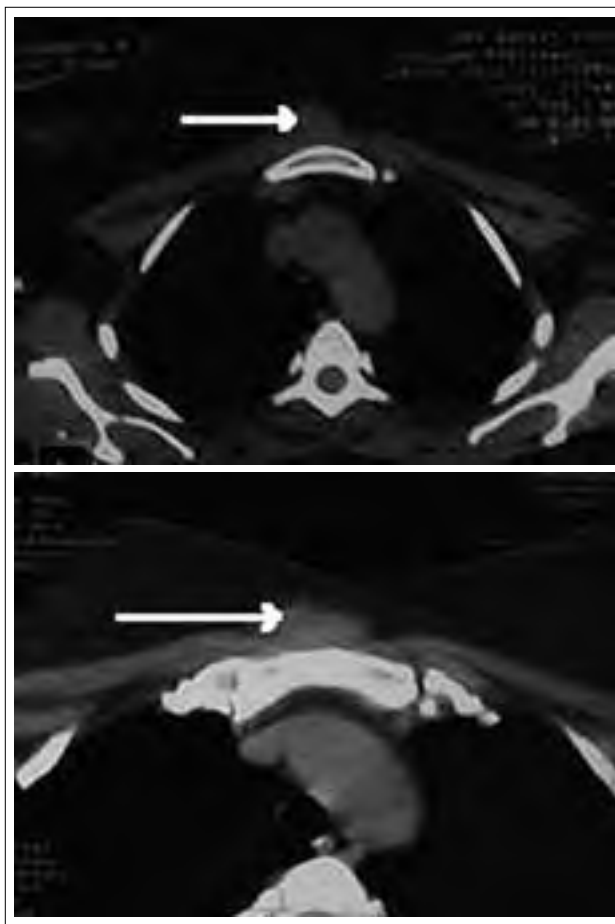
Представленное клиническое наблюдение демонстрирует развитие HCV-ассоциированной В-клеточной лимфомы у пациентки с длительным течением гепатита С и смешанной криоглобулинемией.

Больная Б., 51 года, медицинский работник, направлена в консультативный кабинет гепатологического центра отделением химиотерапии онкологического диспансера с жалобами на общую слабость, суставные и мышечные боли. С 2000 г. беспокоят рецидивирующие геморрагические высыпания на коже голеней и стоп, артралгии в крупных и мелких суставах, похолодание и изменение окраски пальцев рук при низких температурах, нарушения чувствительности пальцев ног, выраженная общая слабость.

Впервые антитела к вирусу гепатита С обнаружены в 1999 г. при диспансерном обследовании. Дальнейшая диагностика и диспансерное наблюдение не проводились. Из определенных рисков инфицирования — гемотрансфузия в послеродовом периоде в 1993 г. В сентябре 2012 г. пациентка самостоятельно обнаружила безболезненное опухолевидное образование в парастеральной области справа, что послужило поводом для обращения в областной онкологический диспансер.

При мультисрезовой спиральной компьютерной томографии (КТГ) грудной клетки и брюшной полости (29.10.2012) выявлены (см. рисунок) объемное образование мягких тканей передней грудной стенки (2,8×2,2×4,2 см) с небольшими перифокальными инфильтративными изменениями, накапливающее контрастное вещество начиная с артериальной фазы, единичные ретро-стернальные образования округлой и вытянутой формы размерами 1,3×1,7 см, 0,9×1,0 см, 1,8×1,6×2,8 см. В мягких тканях спины слева, на уровне задних отростков XI–XII ребер, тканевое образование 1,6×1,1×1,5 см. С аналогичными характеристиками обнаружено образование в подкожно-жировой клетчатке передней брюшной стенки справа, на уровне прямой мышцы живота, размером 2,1×1,4×1,6 см.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза (29.10.2012) выявила наличие увеличенных паховых лимфоузлов: справа — 1,4×1,4 см, слева — 1,5×1,1 см. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови определены следовая моноклональная секреция Ak, криоглобулинемия, повышение уровня альфа-2-макроглобулина. При трепано-



Мультисрезовая спиральная КТГ грудной клетки (объемное образование мягких тканей передней грудной стенки указано стрелкой)

биопсии костного мозга изменений не найдено. Иммуногистохимическое исследование было выполнено в гематологическом научном центре МЗСР РФ: заключение — диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, негерминального фенотипа (non GC-type), CD20 позитивная.

Проведенные обследования позволили диагностировать диффузную В-крупноклеточную лимфому IVA стадии, негерминального фенотипа с поражением лимфатических узлов брюшной полости, малого таза, забрюшинных лимфоузлов и мягких тканей передней грудной стенки, спины, передней брюшной стенки.

Пациентке предполагалось проведение 8 курсов *полихимиотерапии* (ПХТ) по схеме R-CHOP-21 (внутривенно капельно ритуксимаб 750 мг/м², циклофосфан 750 мг/м², винкристин 1,4 мг/м², доксорубицин 50 мг/м², преднизолон внутрь 60 мг/м² в 1–5-й дни). Включение в схему лечения ритуксимаба и высоких доз глюкокортикостероидов вызывало у коллег обоснованное опасение в связи с возможным риском реактивации гепатита С. Начало ПХТ было отсрочено и ввиду выраженного воспалительного процесса в печени.

Объективно: общее состояние средней тяжести, нормостеническое телосложение, избыточное питание (рост 168 см, масса тела 85 кг, ИМТ 30,4 кг/м²). Видимых отеков не выявлено. На передней поверхности голени множественные петехиальные высыпания. Пальпируются безболезненные, смещаемые, плотноэластические лимфоузлы в паховых областях с обеих сторон (1,0×1,5 см). Грудная клетка при пальпации безболезненная, эластичная, в парастернальной области справа безболезненное округлое образование 4,0×3,0 см. Перкуторно по всем полям легочный звук. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Перкуторно границы сердца в норме. Пульс ритмичный, 74 удара в минуту, артериальное давление 140/90 мм рт. ст. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Живот мягкий, участвует в акте дыхания, правильной конфигурации, симметричный, безболезненный. Размеры печени по Курлову: 12–9,5–7 см, длинник селезенки 13 см, поколачивание по поясничной области безболезненное.

В показателях клинического анализа крови отмечался лейкоцитоз ($10,7 \times 10^6/\text{л}$) с относительным лимфоцитозом (53%), гипохромная анемия (Hb 108 г/л, цветовой показатель 0,8). При биохимическом исследовании крови: умеренная активность ферментов цитолиза (АлАТ 135 МЕ/мл, АсАТ 140 МЕ/мл); иммунологическое исследование подтвердило наличие анти-HCV (РНК HCV — 15374 МЕ, генотип 1b). По данным УЗИ выявлены признаки выраженных диффузных изменений печени, поджелудочной железы, спленомегалия (13,0×5,9 см), признаки

лимфоаденопатии (печеночные и парааортальные лимфоузлы).

У пациентки диагностирован хронический вирусный гепатит С умеренной активности, генотип 1b с аутоиммунными нарушениями — смешанная криоглобулинемия (геморрагический васкулит, артралгии, дистальная нейропатия смешанного типа с чувствительными и двигательными расстройствами). Наличие смешанной криоглобулинемии в рамках хронической HCV-инфекции, большая давность инфицирования (более 15 лет) позволили предположить в рассматриваемом случае возникновение HCV-ассоциированной лимфомы.

На сегодняшний день нет четких единых рекомендаций по лечению больных с HCV-ассоциированными лимфомами. Данные литературы, касающиеся применения *противовирусной терапии* (ПВТ) у больных с HCV-ассоциированной В-клеточной неходжкинской лимфомой, ограничены. В 1996 г. была показана возможность регрессии неходжкинской лимфомы с низкой степенью злокачественности параллельно с исчезновением HCV-виремии под влиянием ИФН- α у 3 из 6 больных [17]. Позже описаны наблюдения успешной ПВТ у больных с различными формами В-НХЛ [13, 14]. В исследовании, проведенном в Италии, из 12 больных с В-клеточной неходжкинской лимфомой с низкой степенью злокачественности, имевших HCV-инфекцию и получивших комбинированную ПВТ (пегилированный ИФН- α и рибавирин), у 7 (58%) достигнута полная, а у 2 (16%) частичная ремиссия гематологического процесса [20].

Большой интерес представляют материалы отечественных исследований, приведенные РОНЦ им. Н. Н. Блохина (2005), где у 25 больных с диффузной крупноклеточной лимфомой и у 23 пациентов с индолентными лимфомами проводилось противовирусное лечение ИФН- α по 3 млн МЕ ежедневно и рибавирином по 1000 мг в сутки. На фоне антивирусной терапии противоопухолевый эффект был отмечен у 18 пациентов с индолентными лимфомами и только у 2 с диффузной крупноклеточной лимфомой. Полная ремиссия достигнута у 12 больных с индолентными лимфомами и у 1 больного с диффузной крупноклеточной лимфомой [3].

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома характеризуется склонностью к быстрой генерализации опухолевого роста, что определяет крайне неблагоприятный прогноз и высокую летальность [4]. Основным лечебным подходом при этом заболевании на сегодняшний день является полихимиотерапия — схема CHOP, признанная «золотым стандартом». Рандомизированными исследованиями показана возможность повышения ее эффективности у первичных больных при добавлении к терапии ритуксимаба [3]. В отно-

шении агрессивных форм В-НХЛ в настоящее время рекомендуется сочетание противовирусного лечения с ПХТ, однако следует отметить, что одновременное лечение В-НХЛ и вирусной инфекции может быть сопряжено с большими трудностями, обусловленными развитием глубокой иммуно- и миелосупрессии, сочетанным токсическим и вирусным поражением печени. Нуждаются в уточнении роль и время начала ПБТ.

Пациентке начато противовирусное лечение (ИФН- α по 3 млн МЕ через день, рибавирин по 1000 мг в сутки). На 4-й неделе терапии зарегистрирован быстрый вирусологический ответ (РНК HCV <15 МЕ/мл), сопровождавшийся биохимической ремиссией (АлАТ 17 МЕ/мл, АсАТ 19 МЕ/мл). При проведении УЗИ мягких тканей грудной клетки и передней брюшной стенки патологических объемных образований в коже, подкожно-жировой клетчатке не выявлено, исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства показало отсутствие визуализируемых лимфатических узлов. Быстрая регрессия очагов лимфопролиферации на фоне ПБТ служила, по нашему мнению, подтверждением роли HCV-инфекции в возникновении лимфомы.

С 5-й недели противовирусное лечение проводилось параллельно с полихимиотерапией. На 12-й и 24-й неделе ПБТ сохранялась авиремия (РНК HCV <15 МЕ/мл), подтверждена полная ремиссия лимфомы, подтвержденная результатами МРТ от 28.02.2013 г., однако на 38-й неделе ПБТ было зарегистрировано повышение уровня трансаминаз (АлАТ 46 МЕ/мл, АсАТ 48 МЕ/мл). Проведенное в этот период иммунологическое исследование определило репликацию РНК HCV (18723 МЕ/мл), что было расценено как вирусологический прорыв терапии. К этому времени пациентке были проведены 6 курсов

ПХТ по схеме R-CHOP-21, обеспечившие полную регрессию лимфомы. Противовирусное лечение отменено на 39-й неделе, наблюдение за пациенткой продолжено в течение 16 нед. Отмечаются ремиссия лимфопролиферативного заболевания и низкая активность гепатита.

Ввиду того что ПБТ показала высокую эффективность в отношении достижения ремиссии В-НХЛ на начальном этапе, можно предположить, что в данном случае регресс лимфомы коррелирует с подавлением HCV, а рецидивы опухоли — с рецидивами HCV-инфекции. Пациентке предполагается проведение повторного курса ПБТ с применением пегилированного интерферона в сочетании с рибавирином в течение 48 нед с целью эрадикации HCV и профилактики рецидива В-НХЛ.

Выводы

Лечение больных с В-клеточной лимфомой и с положительными маркерами HCV должно предусматривать проведение терапии, направленной на подавление репликации вируса гепатита С как возможного этиологического агента злокачественной лимфопролиферации.

Быстрый регресс очагов лимфопролиферации на фоне противовирусного лечения может служить подтверждением роли HCV в возникновении лимфомы.

Одновременное проведение ПБТ и ПХТ может быть рекомендовано пациентам с HCV-ассоциированными лимфомами, и в случае активного воспалительного процесса в печени оно должно начинаться с этапа противовирусного лечения, что может привести к регрессу опухолевого процесса.

Дальнейшие исследования в этой области и накопление достаточного клинического материала позволят определить алгоритм лечения данного контингента больных.

Список литературы

1. *Апросина З.Г., Игнатова Т.М., Козловская Л.В. и др.* Хронический вирусный гепатит. М.: Медицина, 2002.
1. *Aprosina Z.G., Ignatova T.M., Kozlovskaya L.V. et al.* Chronic viral hepatitis. M.: Medicine, 2002.
2. *Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др.* Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции. Рус мед журн 2001; 2:1318.
2. *Ignatova T.M., Aprosina Z.G., Serov V.V. et al.* Extrahepatic manifestations of chronic HCV-infection. Rus med zhurn 2001; 2:1318.
3. *Лепков С.В., Сторожаков Г.И., Косюра С.Д., Волюнкина В.М., Осканова Р.С., Шерстнев В.М., Кондратьева Т.Т., Шолохова Е.Н., Пробатова Н.А.* Хронический вирусный гепатит С и лимфопролиферативные заболевания. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2006; 3:3-9.
3. *Lepkov S.V., Storozhakov G.I., Kosyura S.D., Volynkina V.M., Oskanova R.S., Sherstnev V.M., Kondratyeva T.T., Sholokhova Ye.N., Probatova N.A.* Chronic viral hepatitis C and lymphoproliferative diseases. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2006; 3:3-9.
4. *Поддубная И.В.* Современная онкология (Тематическая вставка) 2002; 1(4):3-7.
4. *Poddubnaya I.V.* Modern oncology (topical insert) 2002; 1(4):3-7.
5. *Civita L., Zignego A., Monti M., et al.* Mixed cryoglobulinemia as a possible preneoplastic disorder. Arthritis Rheum 1995; 38(12):1859-60.
6. *De Vita S., et al.* Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. Blood 1997; 90:776-82.
7. *Ferri C., Caracciolo F., Zignego A.L., et al.* Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol 1994. 88. P. 392-4.
8. *Ferri C., Greco F., Longombardo G., et al.* Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. Arthritis Rheum 1991; 34:1606-10.
9. *Ferri C., la Civita L., Longombardo G., et al.* Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinaemia (review). Eur J Clin Invest 1993; 23:399-405.

10. *Gorevic P.D., Frangione B.* Mixed cryoglobulinemia crossreactive idiotypes: implication for relationship of MC to rheumatic and lymphoproliferative diseases. *Semin Hematol* 1991; 28:79-94.
11. *Gorevic P.D., Kassab H.J., Levo Y., et al.* Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and longterm follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69:287-308.
12. *Hausfater P., Cacoub P., Rosenthal E., et al.* Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative diseases in France: a national study. The GERMIVIC Group. *Am J Hematol* 2000; 64:107-11.
13. *Hermine O., Lefrere F., Bronowicki J.P., et al.* Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:89-94.
14. *Kelaidi C., Rollet F., Park S., et al.* Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. *Leukemia* 2004; 18:1711-6.
15. *Kuniyoshi M., Nakamuta M., Sakai H., et al.* Prevalence of hepatitis B or C virus infections in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16:215-9.
16. *Luppi M., Longo G., Ferrari M.G., et al.* Additional neoplasms and HCV infection in low-grade lymphoma MALT type. *Br J Haematol* 1996; 94:373-5.
17. *Mazzaro C., Franzin F., Tulissi P., et al.* Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to alfa-interferon therapy. *Cancer* 1996; 77:2604-13.
18. *Montella M., Crispo A., Frigeri F., et al.* HCV and tumors correlated with immune system: a case-control study in an area of hyperendemicity. *Leuk Res* 2001; 25:775-81.
19. *Satoh T., Yamada T., Nakano S., et al.* The relationship between primary splenic malignant lymphoma and chronic liver disease associated with hepatitis C virus infection. *Cancer* 1997; 80:1981-8.
20. *Vallisa D., Bernuzzi P., Arcaini L., et al.* Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol* 2005; 23:468-73.
21. *Zignego A.L., Giannini C., Ferri C.* Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An overview. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(17):2467-78.
22. *Zuckerman E., Zuckerman T., Levine A.M., et al.* Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997; 127:423-8.

Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *H. pylori* в свете профилактики рака желудка

(По итогам XXVII Международного рабочего совещания Европейской группы по изучению *Helicobacter*)

А. А. Шептулин, Т. Л. Лапина

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Modern aspects of diagnostics and treatment of *H. pylori* infection from standpoint of stomach cancer prophylaxis

(based on reports of XXVII International workshop of the European *Helicobacter* Study Group)

A. A. Sheptulin, T. L. Lapina

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. Обсудить современные аспекты диагностики и лечения инфекции *H. pylori* в свете профилактики рака желудка по итогам устных и стендовых докладов, представленных на XXVII Международном рабочем совещании Европейской группы по изучению *Helicobacter*.

Основные положения. Основное внимание было уделено связи *H. pylori* с раком желудка и эрадикации инфекции как мере профилактики развития злокачественной патологии. Представлены данные о связи *H. pylori* с другими, в том числе и негastroэнтерологическими заболеваниями. Дана сравнительная оценка эффективности различных схем эрадикационной терапии. Согласно заключению большинства работ и данным мета-аналитических исследований, наиболее эффективными в настоящее время являются схемы квадротерапии с препаратами висмута и без них.

The aim of review. To discuss modern aspects of diagnostics and treatment of *H. pylori* infection in relation of stomach cancer prophylaxis according to data of oral and poster presentations, delivered at XXVII International workshop of the European *Helicobacter* Study Group.

Summary. The main attention has been given to relation of *H. pylori* infection to stomach cancer and eradications of infection as a mean of malignancy prevention. Data on relation of *H. pylori* to other diseases, including non-gastroenterological disorders are presented. Comparative estimation of efficacy of different modes of eradication therapy is given. According to conclusion of the majority of publications and data of meta-analyses, nowadays both bismuth-based and bismuth-free quadrotherapy are considered as the most effective treatment algorithms.

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: 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, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Заключение. Для оценки роли инфекции *H. pylori* в развитии различных заболеваний, а также оптимизации лечения больных требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: диагностика, профилактика, *H. pylori*, рак желудка.

Conclusion. For estimation of role of *H. pylori* infection in development of various diseases, and to improve management of patients further studies are required.

Key words: diagnostics, prophylaxis, *H. pylori*, stomach cancer.

С 11 по 13 сентября 2014 г. в Риме (Италия) проходило XXVII Международное рабочее совещание Европейской группы по изучению *Helicobacter* (European Helicobacter Study Group). В нем приняли участие известные специалисты в этой области — лауреат Нобелевской премии за открытие роли инфекции *H. pylori* в развитии заболеваний желудка В. Marshall (Австралия), F. Bazzoli и G. Gasbarrini (Италия), J. Gisbert (Испания), P. Malfertheiner (Германия), F. Megraud (Франция), С. О'Morain (Ирландия), Т. Rokkas (Греция) и др.

К. Sugano (Япония) представил информацию о Киотском консенсусе, посвященном проблеме хронического гастрита, в частности его новой, пока не опубликованной классификации. Была подчеркнута необходимость создания такой классификации, учитывая несовершенство прежней, приведенной в *Международной классификации болезней десятого пересмотра* (МКБ-10). К сожалению, доклад не отражал содержания новой классификации, а носил, скорее, характер «протокола о намерениях». Вместе с тем автор подробно остановился на одном из разделов классификации, посвященном соотношению понятий «хронический гастрит» и «функциональная диспепсия». Принято согласованное решение, что в тех случаях, когда после эрадикации *H. pylori* диспепсические жалобы исчезают, следует пользоваться термином «диспепсия, ассоциированная с *H. pylori*». Термин «функциональная диспепсия» предложено сохранить только для тех больных с диспепсическими жалобами, у которых отсутствует инфекция *H. pylori* или же которые продолжают предъявлять жалобы после проведенной эрадикации.

М. Varbanova и Р. Malfertheiner (Германия), обследовав значительное число больных с активным гастритом, подтвержденным гистологически выраженной инфильтрацией слизистой оболочки желудка полиморфно-ядерными лейкоцитами, лишь в 3,4% случаев не смогли выявить *H. pylori*, несмотря на большое число применявшихся методов диагностики. Тем не менее, авторы сочли целесообразным выделять в качестве отдельной формы хронического гастрита — хронический активный гастрит, не ассоциированный с *H. pylori* [1].

Целая серия докладов была посвящена «внежелудочным» эффектам инфекции *H. pylori* и ее связи с другими заболеваниями. По-прежнему

противоречиво оценивается роль *H. pylori* в развитии *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ). Так, F. Dimoulis и соавт. (Греция) показали, что у больных ГЭРБ в целом по группе частота обнаружения инфекции (51,4%) существенно не отличалась от таковой в контрольной группе (55,7%), однако при выраженных стадиях эзофагита (С и D по Лос-Анджелесской классификации) она была существенно ниже (35,5%), что, по мнению авторов, свидетельствует о протективной роли *H. pylori* в развитии ГЭРБ [2]. В то же время В. В. Цуканов и соавт. (Россия), наблюдая в течение 5 лет после эрадикации *H. pylori* больных с различными формами ГЭРБ, не смогли подтвердить отрицательное влияние элиминации инфекции на течение заболевания [3].

G. Murphy и соавт. (США, Германия, Финляндия) изучали частоту выявления антител к *H. pylori* при канцероматозном поражении разных отделов билиарного тракта, которая составила: 100% — при раке желчного пузыря, 97% — при холангиокарциноме внепеченочных протоков, 96% — при холангиокарциноме внутриспеченочных протоков, 94% — при гепатоцеллюлярной карциноме, 91% — при раке фатерова соска и 88% — в контрольной группе. Суммарный *относительный риск* (ОР) развития рака билиарного тракта у серопозитивных больных по сравнению с серонегативными пациентами оказался равным 5,47 [4].

D.M.M. Queiroz и соавт. (Бразилия, Великобритания) показали высокий риск развития железодефицитной анемии у детей, инфицированных CagA-штаммами *H. pylori*, что авторы объяснили нарушением всасывания железа в условиях развивающейся гипохлоридрии [5].

Хорошо известна точка зрения о протективной роли инфекции *H. pylori* в развитии *хронических воспалительных заболеваний кишечника* (ХВЗК). М. Kogі и соавт. (Израиль) привели противоположные данные, согласно которым у детей с ХВЗК частота выявления антител к инфекции (69,6%) выше, чем у детей контрольной группы (59,7%) [6].

Получила продолжение точка зрения о роли *H. pylori* в развитии *ишемической болезни сердца* (ИБС). S. Zaika и соавт. (Украина) показали, что у *H. pylori*-положительных больных ИБС по сравнению с *H. pylori*-отрицательными пациентами отмечается достоверно более высокий уровень

общего холестерина и С-реактивного белка [7]. F. Franceschi и соавт. (Италия) обнаружили, что у больных с острым инфарктом миокарда, протекавшим с подъемом сегмента ST, антитела к CagA-штаммам *H. pylori* выявлялись почти в 4 раза чаще (33,1%), чем в контрольной группе (9%) [8].

По мнению F. Bugli и соавт. (Италия), важную роль в развитии поражений стенки сосудов при инфицировании CagA-штаммами *H. pylori* играет механизм молекулярной мимикрии, вследствие чего антитела к указанным штаммам реагируют с антигенами эндотелиальных клеток, отрицательно влияя на их функцию [9].

N. Di Simone и соавт. (Италия) изучали выявляемость антител к CagA-штаммам *H. pylori* у беременных. Оказалось, что при эклампсии беременных частота обнаружения этих антител составила 65,4%, при отсутствии этого осложнения — 33,3% ($p < 0,001$). Авторы объясняют неблагоприятное влияние *H. pylori* способностью антител к CagA-штаммам инфекции связываться с клетками трофобласта, нарушая их функции [10]. С. Г. Бурков и соавт. (Россия), обследовав 200 беременных женщин, показали, что существует положительная корреляция между наличием антител к *H. pylori* и частотой, выраженностью и продолжительностью периода раннего токсикоза, частотой и выраженностью анемии, а также частотой вагинального кандидоза [11].

E. Moretti и соавт. (Италия) обнаружили у мужчин, инфицированных CagA-положительными штаммами *H. pylori*, повышение уровня интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α в сперме, что сопровождалось уменьшением подвижности сперматозоидов. По-видимому, это исследование подтолкнет к более активному проведению эрадикации у мужчин, инфицированных *H. pylori*. Во всяком случае у участников совещания данная работа вызвала очень большой интерес [12].

D. Asaoka и соавт. (Япония) в процессе изучения возможной ассоциации инфекции *H. pylori* и остеопороза установили, что ОР его возникновения у инфицированных пациентов составляет 5,33 [13].

Как известно, выдвинута гипотеза о связи инфекции *H. pylori* и болезни Альцгеймера. С. Roubaud-Baudron и соавт. (Франция) провели экспериментальные исследования на мышах, которых при рождении инфицировали *H. pylori*. У животных в возрасте 6 месяцев в головном мозге выявлялись отложения амилоида, а в возрасте 10 месяцев отмечались нарушения поведения. По мнению авторов, полученные данные делают целесообразным продолжение исследований в этой области [14].

Значительное число докладов было посвящено оптимизации лечения инфицированных лиц и сравнительной оценке эффективности различных схем

эрадикационной терапии. A.G. McNicholl и соавторы из 24 европейских государств (Испании, Италии, Словении, Норвегии, России, Украины, Греции, Литвы, Латвии и др.) привели результаты пан-европейского исследования, включавшего 5792 больных (так называемый пан-европейский регистр). Врачи в разных странах наиболее часто (в 63%) при проведении эрадикации отдают предпочтение стандартной тройной терапии. Однако исследование показало, что эффективность стандартной тройной терапии в настоящее время субоптимальна. Уровень эрадикации *H. pylori* более чем в 90% был достигнут в случае использования висмут-содержащей квадротерапии, увеличения продолжительности лечения до 14 дней и/или применения схемы с эзомепразолом [15].

В другом своем докладе A.G. McNicholl и соавт. (Испания) представили данные мета-анализа 62 работ, включавших более 15000 больных и сравнивавших эффективность стандартной терапии, квадротерапии с висмутом, последовательной терапии и квадротерапии без висмута («сопутствующей»). По результатам проведенного анализа в качестве терапии первой линии наиболее эффективной является 10-дневная квадротерапия без препаратов висмута, а в качестве терапии второй линии — 10-дневная квадротерапия с их применением [16].

S.D. Georgopoulos и соавт. (Греция) сравнили эффективность 10-дневных курсов последовательной терапии и квадротерапии без препаратов висмута и пришли к заключению, что частота эрадикации *H. pylori* при использовании квадротерапии без препаратов висмута значительно (93,4%) превосходит таковую при назначении последовательной терапии (83,8%), но только в случае отсутствия резистентности инфекции к обоим антибиотикам (кларитромицину и метронидазолу), применявшимся в схемах эрадикации [17].

J. Kim и соавт. (Южная Корея) сопоставили между собой эффективность стандартной тройной терапии, последовательной терапии и квадротерапии без препаратов висмута, проводившихся в течение 10 дней, и показали, что частота достигнутой эрадикации составила соответственно 79,7, 86,0 и 96,2%, наилучшими были результаты квадротерапии без препаратов висмута [18].

O.P. Nyssen и соавт. (Италия, Испания, Великобритания) привели данные Кохрейновского мета-анализа, согласно которым эффективность эрадикации при применении последовательной терапии существенно (84%) превышала таковую при использовании 7- или 10-дневной стандартной тройной терапии (74%). Однако эти различия исчезали, если продолжительность стандартной тройной терапии составляла 14 дней [19]. Сходные результаты представлены в докладе G. Losurdo и соавт. (Италия) [20].

Р. Malfetheriner (Германия) в своем докладе очень высоко оценил терапевтические возможности схем с препаратами висмута, позволяющих достичь эрадикации *H. pylori* у 92% больных и оказывающихся эффективными даже при применении их в качестве схем третьей линии, когда использование стандартной тройной терапии, а затем тройной терапии с левофлоксацином не приносило успеха. В заключение он призвал чаще использовать препараты висмута в терапии первой, второй и третьей линий.

Согласно наблюдениям Н. Захаровой и И. Савиловой (Россия), добавление висмута трикалия дицитрата к 10-дневной стандартной тройной терапии позволяло повысить частоту эрадикации в регионе с высокой устойчивостью к кларитромицину до 97% (при анализе результатов по методике *per protocol*) [21].

B. S. Moon (Корея) показал, что 10-дневный курс квадротерапии с висмута трикалия дицитратом дает более высокую частоту эрадикации (85,3%) по сравнению с курсами последовательной терапии (75,0%) и квадротерапии без препаратов висмута (80,2%) аналогичной продолжительности при отсутствии каких-либо различий между группами в частоте побочных эффектов [22]. Как продемонстрировали В. Jang и соавт. (Корея), эффективность 10-дневной квадротерапии с препаратами висмута (82,1%) оказалась выше, чем эффективность последовательной терапии (60,7%), и при применении их в качестве схем второй линии [23].

A. Gasbarrini (Италия) обратил внимание на значительные колебания прироста частоты эрадикации (в пределах 2,8–17%) при добавлении к схемам эрадикации пробиотиков. При этом новый пробиотик *Bacillus clausii* продемонстрировал отчетливую антикlostридиальную активность и снижал риск развития антибиотикоассоциированной диареи.

Z. Lv и соавт. (Китай) представили данные мета-анализа 21 рандомизированного контролируемого исследования, посвященного эффективности добавления пробиотиков к схемам эрадикации. Установлено, что пробиотики позволяют повысить уровень эффективности эрадикации до 83,8%, снизив при этом частоту побочных реакций [24].

Ряд работ был посвящен оценке резистентности штаммов *H. pylori* к различным антибиотикам. Изучавшиеся показатели колебались в широких пределах. Так, частота резистентности *H. pylori* к кларитромицину составила: в Тайланде — 3,7%, Лаосе — 12,6%, Бразилии — 12,5%, Греции — 25,5%, Иране — 30,4%, Монголии — 35%, Испании — 53,8%. Эти показатели в отношении метронидазола оказались такими: 34,7% — в Греции, 34,9% — в Испании, 36% — в Тайланде, 68,4% — в Монголии, 81,6% — в Иране. Применительно к левофлоксацину они составили: 7,2% — в Тайланде, 13,4% — в Лаосе,

9,2% — в Греции, 11,1% — в Бразилии, 43,0% — в Иране (Mahachai V. и соавт., Тайланд, Лаос [25]; Alarcon T. и соавт., Испания [26]; Martinez-Gonzales B. и соавт., Греция [27]; Siavoshi F. и соавт., Иран [28]; Martins G. M. и соавт. [29], Бразилия; Mandkhai B. и соавт. [30], Монголия; и др.).

Завершая краткий обзор устных и стендовых докладов, представленных на Международном рабочем совещании по изучению инфекции *H. pylori*, можно прийти к заключению, что основное внимание в настоящее время сосредоточено на изучении связи этой инфекции с различными заболеваниями, а также на разработке новых показаний к проведению эрадикации, в том числе для профилактики рака желудка и оптимизации схем лечения. Решение этих вопросов требует продолжения научных исследований.

14.09.2014 г. состоялось заседание российского Совета экспертов, занимающихся изучением проблемы *H. pylori*, с обсуждением итогов XXVII Международного рабочего совещания Европейской группы по изучению *Helicobacter*. Заседание было посвящено оптимизации лечебной тактики при выявлении этой инфекции как важного направления в профилактике рака желудка. На нем присутствовали: профессор О. П. Алексеева (Нижегород), профессор С. А. Алексеенко (Хабаровск), профессор Н. В. Захарова (Санкт-Петербург), профессор А. В. Кононов (Томск), профессор С. А. Курилович (Новосибирск), доцент Т. Л. Лапина (Москва), профессор М. Ф. Осипенко (Новосибирск), профессор Г. Н. Тарасова (Ростов), профессор Л. П. Фаизова (Уфа), профессор А. А. Шептулин (Москва).

Заслушав и обсудив доклады Т. Л. Лапиной, А. В. Кононова, А. А. Шептулина, Н. В. Захаровой, Совет экспертов пришел к следующему заключению.

1. Профилактика рака желудка является в настоящее время одной из наиболее актуальных проблем гастроэнтерологии и онкологии. Ежегодно в мире регистрируется 1400 000 новых случаев заболевания, а общая пятилетняя выживаемость пациентов не превышает 20–30%, что объясняется поздним обнаружением опухоли у большинства больных.

2. Главную роль в возникновении рака желудка играет инфекция *H. pylori*, вызывающая последовательную цепь изменений слизистой оболочки (хронический поверхностный гастрит → мультифокальный атрофический гастрит с кишечной метаплазией → дисплазия эпителия), ведущих в конечном итоге к развитию опухоли.

3. Меры профилактики включают в себя обязательное проведение эрадикации *H. pylori* у больных хроническим гастритом, функциональной диспепсией, у пациентов, перенесших частичную резекцию желудка, у родственников больных

раком желудка первой степени родства, лиц, вынужденных длительное время получать *ингибиторы протонной помпы* (ИПП). У пациентов, перенесших операцию по поводу рака желудка (эндоскопическую резекцию, частичную гастрэктомию) показано проведение эрадикационной терапии с целью предупреждения рецидива.

4. В качестве скрининговых исследований для выявления больных с атрофическими формами хронического гастрита может применяться определение уровня гастрина, а также пепсиногена-I и пепсиногена-II в сыворотке крови, позволяющее косвенно установить наличие атрофии слизистой оболочки антрального и фундального отделов желудка.

5. В качестве схемы эрадикационной терапии первой линии рекомендуется стандартная тройная схема, включающая назначение ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, кларитромицина по 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллина по 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10–14 дней. С целью повышения эффективности этой схемы рекомендуется добавление к ней висмута трикалия дицитрата в дозе по 240 мг 2 раза в сутки, а также двухкратное увеличение дозы ИПП.

6. Альтернативной схемой эрадикации первой линии (в частности, при наличии аллергии к антибиотикам пенициллинового ряда) служит квадротерапия с препаратами висмута (ИПП в стан-

дартных дозах 2 раза в сутки, висмута трикалия дицитрат по 240 мг 2 раза в сутки, тетрациклин по 1000 мг 2 раза в сутки, метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки) в течение 10–14 дней.

7. Основными схемами эрадикационной терапии второй линии служат квадротерапия с препаратами висмута и тройная терапия с левофлоксацином (ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, в комбинации с амоксициллином в дозе 1000 мг 2 раза в сутки и левофлоксацином по 500 мг 2 раза в сутки), назначаемая гастроэнтерологом.

8. Эрадикационная терапия третьей линии основывается на определении индивидуальной чувствительности штаммов *H. pylori* к антибиотикам.

9. При правильном применении схем эрадикации вероятность достижения полной элиминации *H. pylori* составляет 80–90% и выше.

10. При хроническом гастрите, в том числе атрофическом, после курса эрадикационной терапии целесообразно продолжить прием висмута трикалия дицитрата до 4–8 нед с целью улучшения протективных свойств слизистой оболочки желудка.

11. После успешной эрадикационной терапии пациенты с атрофическим гастритом продолжают оставаться в группе повышенного риска развития рака желудка и должны находиться под диспансерным наблюдением с проведением контрольных эндоскопических исследований.

Список литературы

1. Varbanova M., Frauenschlager K., Langner S., Link A., Malfertheiner P. Active gastritis in *Helicobacter pylori* negative patients: A new entity? *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):160.
2. Dimoulis F., Tsikrika E., Kontotasios K., Panteleakis K. Protective role of *Helicobacter pylori* infection against severe reflux esophagitis. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1); Abstract no. P08.09:117.
3. Tsukanov V. V., Onuchina E. V., Vasyutin A. V., Amelchugova O. S., Tonkikh J. L. *H. pylori* eradication does not affect the GERD course in elderly patients: the results of a 5-year prospective study. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):116.
4. Murphy G., Michel A., Taylor P. R., Albanes D., et al. Serological association of *Helicobacter pylori* proteins and biliary tract cancer in the ATBC study. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):87.
5. Queiroz D. M. M., Braga L. L. C., Perry S. L., Rocha A. M. C., Rocha J. A., Crabtree J. E. *H. pylori* (HP) infection with CagA-positive strains is associated with anemia in infants and toddlers. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):81.
6. Kori M., Klein-Daniel R., Yahav J. A high prevalence of *Helicobacter pylori* infection among children with inflammatory bowel disease. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):118.
7. Zaika S., Paliy I., Vavrinchuk V. The influence of *Helicobacter pylori* on lipid metabolism in patient with coronary heart disease. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):116.
8. Franceschi F., Tortora A., Roberto M., Niccoli G., et al. Role of CagA-positive strains of *H. pylori* in acute myocardial infarction with ST-segment elevation. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):83.
9. Bugli P., Franceschi F., Tinelli G., Cacaci M., et al. Human antibody response against *Helicobacter pylori* CagA may play a role in atherosclerotic-related disease through molecular mimicry mechanisms. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):117.
10. Di Simone N., Tersigni C., di Nicuolo F., Castellani R., et al. *Helicobacter pylori* and preeclampsia: role of anti-CagA antibodies on placental development. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):88.
11. Burkov S. G., Bordin D., Markina N. F., Sharapova E. I. *H. pylori* and clinical course of pregnancy. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):115.
12. Moretti E., Collodei G., Campagna M., Sonelli S., Iacoponi F., Figura N. Semen levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α are increased in CagA positive *H. pylori* infection and may cause sperm alterations. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):88.
13. Asaoka D., Nagahara A., Shimada Y., Osada T., Hojo M., Watanabe S. The relationship between *H. pylori* infection and osteoporosis in Japan. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):115.
14. Roubaud-Baudron C., Blaszczyk L., Varon C., Chambonnier L., et al. Does *Helicobacter pylori* infection impact the course of Alzheimer's disease? An animal study. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):87.
15. McNicholl A. G., Gassbarrini A., Tepes B., Lerang F., et al. Pan-European registry on *H. pylori* management (HP-EUREG): first-line treatments. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):129.
16. McNicholl A. G., Catala-Lopez F., Tobias A., Gisbert P. A network meta-analysis of first-line *H. pylori* eradication regimens. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):79.
17. Georgopoulos S. D., Xirouchakis E., Zampeli E., Martines-Gonzales B., et al. A randomised study comparing 10 days concomitant and sequential treatments for the

- eradication of *Helicobacter pylori*, in a high claritrimycin resistance area. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):80.
18. Kim J., Kim J., Kim B., Kim H., et al. Triple therapy, sequential therapy, and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea: a multicenter, randomized, controlled trial. *Helicobacter* 2014; 19(Suppl. 1):80.
19. Nyssen O.P., McNicholl A.G., Megraud F., Savarino V., et al. Meta-analysis of sequential versus standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: final results of a Cochrane systematic review. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):129.
20. Losurdo G., Giorgio F., Monno R., di Leo A., Ierardi E. Sequential versus prolonged triple therapy meta-analysis may be influenced by «geographical weighting». *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):131.
21. Zakharova N., Savilova I. Efficacy of modified triple therapy with bismuth substrate as first-line therapy to eradicate *H. pylori* in Saint-Petersburg population. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):140.
22. Moon B.S. Comparison of the efficacy of 10 day-triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy with sequential therapy and concomitant therapy of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):133.
23. Jang B., Kim S., Lee S., Yang C. Comparison of 10-day sequential therapy with bismuth based quadruple therapy for second line *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):138.
24. Lv Z., Xie Y., Wang F., Zheng H., et al. The efficacy and safety of probiotics as adjuvant agent for *Helicobacter pylori* infection: an meta-analysis. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):133.
25. Mahachai V., Ratanachuek T., Myint T., Pittayanon R., et al. Antibiotic resistant pattern of *Helicobacter pylori* infection in the south and southeast Asian countries. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):146.
26. Alarcon T., Saez S., Merchan B., Rubio B., Gomez de Olea F., Ramirez E. Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* and its relationship with consumption of antibiotics. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):146.
27. Martinez-Gonzales B., Papadokas K., Psarrakos P., Roma E., et al. High rate of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* clinical isolates obtained from children in Greece: a retrospective study, 2000-2013. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):148.
28. Siavoshi F., Hosseini F., Shahreza S., Khalili samani S., Afshar B. Increase in the resistance rates of *H. pylori* isolates after 5 years. *Helicobacter* 2014; 19(Suppl. 1):153.
29. Martins G.M., Lima K.S., Cota B.D., Sanches B.S.F., Moretzsohn L.D., Coehlo L.G.V. Molecular detection of clarithromycin and fluoroquinolones resistance in *Helicobacter pylori* infection, directly applied to gastric biopsies, in a Brazilian urban population. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):150.
30. Mandkhai B., Munkhdelger Y., Bira N., Sarantuya J. Drug resistant *H. pylori* strains isolated in Mongolia. *Helicobacter* 2014; 19 (Suppl. 1):151.

Патогенетическое и терапевтическое значение желчных кислот при рефлюкс-гастрите

Т. Л. Лапина, И. М. Картавенко, 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

Pathogenic and therapeutic role of bile acids at reflux-gastritis

T.L. Lapina, I.M. Kartavenko, 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 обзора. Представить данные о патогенетическом значении желчных кислот для верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и описать лечебные свойства урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при рефлюкс-гастрите.

Основные положения. Рефлюкс-гастрит — это химический гастрит, морфологическими признаками которого служат фовеолярная гиперплазия, отек, пролиферация гладкомышечных волокон собственной пластинки слизистой оболочки, незначительно выраженное хроническое воспаление. Имеются доказательства связи кишечной метаплазии с дуоденогастральным рефлюксом (ДГР).

Желчные кислоты при определенных условиях обладают повреждающим воздействием на слизистую оболочку желудка и всего ЖКТ. Они могут увеличивать внутриклеточную концентрацию кальция, который в качестве вторичного мессенджера отвечает за токсические эффекты желчных кислот. В желудке увеличение внутриклеточного кальция стимулирует секрецию пепсиногена и кислотную продукцию, что при ослаблении цитопротективных факторов под воздействием ДГР может вызывать повреждение слизистой оболочки. Современная точка зрения связывает желчные кислоты с целым рядом новообразований органов пищеварения,

The aim of review. To present data on pathogenic significance of bile acids for upper regions of *gastro-intestinal tract* (GIT) and to describe medical properties *ursodeoxycholic acid* (UDCA) at reflux-gastritis.

Summary. Reflux-gastritis is chemical type gastritis, morphologically manifested by foveolar hyperplasia, edema, proliferation of smooth-muscle fibres of lamina propria, insignificant chronic inflammation. There is evidences of relation of intestinal metaplasia to *duodeno-gastric reflux* (DGR).

Bile acids at certain conditions possess damage effect on mucosa of the stomach and all GIT. They can increase endocellular concentration of calcium which is responsible for toxic effects of bile acids as a secondary messenger. Increase of endocellular calcium stimulates secretion of pepsinogen and acid production in the stomach, that in the case of decreased cytoprotective factors by DGR can cause changes mucosal injury. According to the modern point of view bile acids are associated with a lot of neoplasms of digestive organs, including esophageal, stomach, small intestine, liver, pancreas and colorectal cancer. Exposition of bile acids results in formation of active forms of oxygen and nitrogen, damage of DNA, mutagenicity, induction of apoptosis in short-term prospect and resistance to apoptosis in long-term prospect. Gastric remnant gastritis is con-

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская д. 1, стр. 1

Lapina Tatyana L — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: tatlapina@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

включая рак пищевода, желудка, тонкой кишки, печени, поджелудочной железы и колоректальный рак. Экспозиция желчных кислот приводит к появлению активных форм кислорода и азота, повреждению ДНК, мутагенезу, индукции апоптоза в краткосрочной перспективе и резистентности к апоптозу в длительной перспективе. Гастрит культи желудка служит предраковым заболеванием, при этом в канцерогенезе существенная роль отводится желчным кислотам.

УДХК обладает холеретическим эффектом и способностью вытеснять токсические гидрофобные желчные кислоты. Она защищает от оксидативного стресса, стабилизирует клеточные мембраны и ингибирует апоптоз. При рефлюкс-гастрите УДХК приводит к купированию клинической симптоматики, улучшению состояния слизистой оболочки желудка и пищевода, а также проявляет ряд цитопротективных свойств.

Заключение. Назначение УДХК патогенетически обосновано у ряда пациентов, страдающих рефлюкс-гастритом и *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ) с доказанным щелочным рефлюксом. Цитопротективный и антиапоптотический эффекты УДХК при рефлюкс-гастрите особенно значимы с точки зрения нивелирования канцерогенного потенциала желчных кислот.

Ключевые слова: рефлюкс-гастрит, ГЭРБ, урсодезоксихолевая кислота, желчные кислоты, дуоденогастральный рефлюкс.

sideres to be a premalignant disease, thus bile acids play essential role in carcinogenesis.

UDCA possesses choleretic effect and ability to displace toxic hydrophobic bile acids. It protects from oxydative stress, stabilizes cell membranes and inhibits apoptosis. At reflux-gastritis UDCA relieves clinical symptoms, improves of state of mucosa of the stomach and esophagus, and possess series of cytoprotective properties.

Conclusion. Prescription of UDCA is pathogenically proved in patients with reflux-gastritis and *gastroesophageal reflux disease* (GERD) with non-acidic refluxes. Cytoprotective and antiapoptotic effects of UDCA at reflux-gastritis are especially significant from the point of view of smoothing cancerogenic potential of bile acids.

Key words: reflux-gastritis, GERD, ursodeoxycholic acid, bile acids, duodenogastric reflux.

Рефлюкс-гастрит как следствие *дуоденогастрального рефлюкса* (ДГР) может представлять отдельную проблему при некоторых органических заболеваниях и функциональных расстройствах органов пищеварения, а также у больных, которые перенесли гастрэктомию или холецистэктомию [1–3]. Сложности объективной диагностики и отсутствие клинических рекомендаций при этом заболевании объясняют большое число вопросов по тактике ведения таких больных. Доказано, что дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс обуславливает развитие более тяжелых форм эзофагита и осложненной *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), чем изолированный кислый рефлюкс [4–6]. Повреждающее действие желчных кислот на слизистую оболочку верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) продолжает оставаться в фокусе внимания современной гастроэнтерологии.

В настоящее время мы пользуемся классификацией гастрита, которая называется обновленной Сиднейской системой, принятой в 1990 г. на мировом конгрессе гастроэнтерологов в Сиднее и модифицированной в 1994 г. на конгрессе в Хьюстоне. Согласно разработанным положениям, рефлюкс-гастрит является химическим или реактивным гастритом. Характерная гистологическая картина

и определенные этиологические факторы позволяют выделить специальные формы гастрита и дифференцировать их от гастрита, вызванного инфекцией *H. pylori*. Причиной реактивного гастрита служат химические раздражители. Если основным повреждающим фактором является желчь, то речь идет о желчном (билиарном) или рефлюкс-гастрите. Гастрит, вызванный нестероидными противовоспалительными препаратами, также относится к химическим гастритам [7].

Диагноз любой формы гастрита — диагноз морфологический. Классическое морфологическое описание рефлюкс-гастрита приведено в Сиднейской системе: это фовеолярная гиперплазия, отек, пролиферация гладкомышечных волокон собственной пластинки слизистой оболочки, при этом хроническое воспаление минимально выражено [7].

G. M. Sobola и соавт. в 1993 г. сопоставили особенности гистологической картины и концентрации желчных кислот в желудочном соке [1]. Важно отметить, что таким образом рефлюкс-гастрит был диагностирован не только у лиц, перенесших операции на желудке, но и у пациентов без операции в анамнезе. Корреляцию гистологической картины с концентрацией желчных кислот устанавливали по восьми признакам — хроническое воспаление, активность воспаления, атрофия,

кишечная метаплазия, фовеолярная гиперплазия, отек собственной пластинки слизистой оболочки, полнокровие сосудов и степень колонизации *H. pylori*. Каждый из этих признаков оценивали полуколичественно в баллах от 0 до 3, опираясь на визуально-аналоговую шкалу Сиднейской системы (0 — отсутствие признака, 3 — его максимальная выраженность). Описана обратная ассоциация между уровнем желчных кислот и степенью колонизации инфекцией антрального отдела желудка. Так, например, несоответствие между скудным количеством *H. pylori* и выраженным лимфоплазмочитарным инфильтратом, по мнению исследователей, может свидетельствовать в пользу дуоденогастрального рефлюкса и билиарного гастрита. Логистическая регрессия показала, что хроническое воспаление связано с высокой концентрацией желчных кислот в желудочном соке, а степень колонизации *H. pylori*, наоборот, снижается при повышении их содержания.

Авторам удалось не только подвести итоги обследования 350 пациентов и дать описание морфологической картины рефлюкс-гастрита, но и с помощью коэффициентов регрессии разработать количественный индекс, который позволяет оценить вероятность билиарного гастрита. *Индекс билиарного рефлюкса* (BRI) вычисляется как сумма баллов отека слизистой оболочки (балл умножается на коэффициент 7), кишечной метаплазии (балл умножается на 3), хронического воспаления (коэффициент 4) за вычетом балла, характеризующего плотность колонизации *H. pylori* (коэффициент 6). Вычисленный BRI более 14 с высокой чувствительностью (70%) и специфичностью (85%) свидетельствует о концентрации желчных кислот в желудке $>1,00$ ммоль/л [1].

Кишечную метаплазию многие исследователи рассматривают как типичный морфологический признак рефлюкс-гастрита, а патогенетическую связь билиарного рефлюкса и кишечной метаплазии считают установленной.

В исследовании, выполненном в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», были сопоставлены данные модифицированной рН-метрии и морфологическая картина слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) у больных с различными клиническими вариантами *функциональной диспепсии* (ФД). Варианты ФД выделяли в соответствии с Римскими критериями II в зависимости от преобладающего симптома: язвенноподобный (чаще всего беспокоит боль в эпигастриальной области) или дискинетический (наиболее частые жалобы — дискомфорт в эпигастриальной области, раннее насыщение, тошнота). В соответствии с целями исследования был модифицирован рН-метрический зонд, что позволило устанавливать измерительные электроды в ДПК,

антральном отделе и теле желудка. Состояние слизистой оболочки оценивали в соответствии с модифицированной Сиднейской системой в биоптатах из средней трети тела и антрального отдела желудка, кроме того проводили гистологическое исследование биоптатов из луковицы и залуковичного отдела ДПК [8].

Кишечная метаплазия была выявлена у больных с дискинетическим вариантом ФД (в 20% случаев) в отличие от язвенноподобного варианта, при котором она не обнаружена ни у одного пациента. Кишечная метаплазия традиционно ассоциируется с атрофическим гастритом. Вместе с тем в нашем исследовании не было статистически достоверных корреляций между кишечной метаплазией и выраженностью атрофии слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка. При дискинетическом варианте ФД по данным рН-метрии удалось выделить подгруппу с достоверно высокими показателями интрагастрального рН как результат дуоденогастрального рефлюкса желчи. Таким образом, кишечную метаплазию у пациентов с дискинетическим вариантом ФД мы связываем с наличием интенсивного дуоденогастрального рефлюкса, который служит отражением нарушенной моторики у данной подгруппы больных в рамках ФД [8].

Ассоциация кишечной метаплазии с билиарным гастритом вновь подтверждена у 2283 больных при сопоставлении атрофии и кишечной метаплазии с концентрацией желчных кислот. Вне зависимости от наличия или отсутствия инфекции *H. pylori* авторы не смогли доказать связь атрофии с высокой концентрацией желчных кислот. Однако риск развития кишечной метаплазии был повышен при условии высокой концентрации желчных кислот независимо от *H. pylori*-статуса [9].

Важнейшим аспектом проблемы билиарного гастрита служит его взаимодействие с *H. pylori*. Распространенность последней высокая, в Российской Федерации свыше 80% взрослого населения инфицированы и имеют геликобактерный гастрит. Таким образом, вероятность сочетания обоих патологических факторов — *H. pylori* и ДГР — у одного пациента чрезвычайно велика. G.M. Sobola и соавт., как уже было отмечено, получили обратную зависимость между концентрацией желчных кислот в желудочном соке и степенью колонизации микроорганизмом. Была выдвинута гипотеза о том, что билиарный рефлюкс со временем постепенно «вытесняет» *H. pylori*, что сопровождается снижением выраженности лимфоплазмочитарного инфильтрата с формированием типичной гистологической картины рефлюкс-гастрита [1].

Большинство авторов разделяют мнение о том, что для рефлюкс-гастрита не характерна выраженная степень колонизации *H. pylori*. Ранние исследования продемонстрировали

торможение роста бактерии под воздействием желчи *in vitro*, даже ее эрадикацию *in vivo* [10]. Данные о частоте инфекции, полученные у больных, которые перенесли операции на желудке («классический» рефлюкс-гастрит), противоречивы, хотя после дистальной гастрэктомии нередко отмечалась низкая частота *H. pylori* и даже описан феномен спонтанного исчезновения инфекции [11].

Между тем имеется ряд работ, которые свидетельствуют о частом сочетании геликобактерного и билиарного гастрита у одного и того же пациента как с интактным желудком, так и после операции. В исследовании S. L. Chen и соавт. у больных с ФД билиарный рефлюкс оценивали с помощью метода фиброоптической спектрофотометрии, основанной на определении абсорбционного спектра билирубина. При наличии билиарного рефлюкса оказалось, что балльная оценка таких морфологических показателей, как активное воспаление, хроническое воспаление, кишечная метаплазия, атрофия и колонизация *H. pylori* была достоверно выше, чем у больных без ДГР. Эта статистически достоверная разница доказана для всех исследуемых зон, особенно для тела и угла желудка. Для тела желудка в отличие от антрального отдела установлена корреляционная связь между процентом времени с зарегистрированным желчным рефлюксом и активным воспалением, хроническим воспалением, атрофией и *H. pylori* [3].

X. B. Li и соавт. проводили обследование пациентов ($n=281$) спустя год и более после дистальной гастрэктомии. Балльная оценка хронического воспаления была выше у больных с билиарным рефлюксом по сравнению с пациентами без рефлюкса. Хроническое воспаление, активность воспаления, атрофия и кишечная метаплазия были более выражены у *H. pylori*-позитивных больных. Билиарный рефлюкс и наличие инфекции усиливали эндоскопические и гистологические признаки воспаления и оказались в этом исследовании одинаково значимыми факторами риска гастрита культи желудка [12].

Скорее всего, степень колонизации *H. pylori* и соответственно воспалительная инфильтрация слизистой оболочки при рефлюкс-гастрите могут меняться со временем. Возможно, что в начальный период после появления ДГР или после оперативного лечения сохраняется исходная степень колонизации, и лишь с годами сосуществования геликобактерного и билиарного гастрита происходит постепенная элиминация инфекции. К сожалению, исследований рефлюкс-гастрита с фиксированными временными рамками практически нет. Очевидно, однако, что в практике в большинстве случаев рефлюкс-гастрит будет сочетаться с инфекцией *H. pylori* и эрадикационную терапию следует рассматривать как лечебное и профилактическое мероприятие.

Связь рефлюкс-гастрита с кишечной метаплазией и инфекцией *H. pylori* поднимает очень важный вопрос — служит ли рефлюкс-гастрит предраковым заболеванием желудка? Рефлюкс-гастрит у больных с функциональной диспепсией, функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди, язвенной болезнью и ГЭРБ в настоящее время не рассматривается как имеющий предраковый потенциал. Значение кишечной метаплазии в рамках билиарного гастрита при этих заболеваниях для канцерогенеза не установлено [1]. Рефлюкс-гастрит часто развивается после холецистэктомии, но его также не рассматривают в качестве предракового заболевания. G. Аргеа и соавт. через полгода после лапароскопической холецистэктомии при гистологическом исследовании слизистой оболочки желудка выявили у большинства пациентов высокий BRI, но это не было связано с предраковыми изменениями и изменением колонизации *H. pylori* [13].

Как уже было отмечено, классической ситуацией развития рефлюкс-гастрита из-за ликвидации естественного антирефлюксного барьера является состояние после дистальной гастрэктомии. Гастрит культи желудка служит доказанным предраковым заболеванием [14, 15]. В мета-анализе 22 исследований у больных после парциальной гастрэктомии, выполненной по поводу доброкачественных заболеваний, *относительный риск* (ОР) возникновения рака желудка составил 1,66 (95% ДИ 1,54–1,79). С увеличением времени после операции данный показатель возрастает: через 5–14 лет после операции он достигал 0,91, более чем через 15 лет — 1,48. Рак желудка достоверно чаще развивается у больных после гастрэктомии, выполненной по поводу язвенной болезни желудка, по сравнению с язвенной болезнью ДПК. Разница ОР в зависимости от проведенной операции по Бильрот II или Бильрот I оказалась 1,60 к 1,20 [16].

В качестве основных факторов риска канцерогенеза в культе желудка называют атрофический гастрит и билиарный рефлюкс. Атрофический гастрит — ключевой этап каскада P. Correa, предраковое состояние при геликобактерном и аутоиммунном гастрите. После дистальной гастрэктомии предполагается дефицит гастрина, обладающего трофологическими свойствами, что может вызвать ускорение атрофического процесса. Снижение кислотной продукции и ахлогидрия приводят к избыточному росту бактерий, продуктами которых служат канцерогенные N-нитрозокомпоненты. Значение генетического полиморфизма (например, IL-1 β -31T>C и -765G>C COX2), который ассоциирован с более высоким риском развития рака желудка, для больных после дистальной гастрэктомии не установлено [14, 15, 17].

Участие желчных кислот в канцерогенезе многогранно и до конца не изучено. Современная

точка зрения связывает желчные кислоты с рядом новообразований органов пищеварения, включая рак пищевода, желудка, тонкой кишки, печени, поджелудочной железы и колоректальный рак. При определенных условиях экспозиция желчных кислот приводит к появлению активных форм кислорода и азота, повреждению ДНК, мутагенезу, индукции апоптоза в краткосрочной перспективе и резистентности к апоптозу в длительной перспективе. Наиболее доказано участие желчных кислот в патогенезе аденокарциномы пищевода и колоректального рака [18–20]. В культе желудка желчные кислоты, с одной стороны, вызывают и поддерживают реактивный гастрит, а с другой, оказывают прямое повреждающее действие на слизистую оболочку. Нитрированные производные таурохолевой и гликохолевой кислот могут выступать как канцерогены [15, 17].

Желчные кислоты обеспечивают всасывание жиров и жирорастворимых витаминов. Биологические эффекты желчных кислот многообразны, они служат сигнальными молекулами и выступают как эндокринные и паракринные регуляторы [21, 22]. Вместе с тем известно, что желчные кислоты при определенных условиях обладают многофакторным повреждающим действием на слизистую оболочку желудка и всего ЖКТ. Желчные кислоты как детергенты воздействуют на клеточные мембраны и нарушают межклеточные контакты. В своей липофильной форме они обладают способностью проникать в эпителиальные клетки, что приводит к повышению проницаемости клеточных мембран и вызывает разрушение эпителиоцитов [23]. Под действием желчных кислот снижается содержание фосфолипидов в желудочной слизи, что способствует уменьшению гидрофобности и защитного потенциала этого важнейшего компонента системы цитопротекции [24]. Под влиянием панкреатической фосфолипазы А из лецитина желчи образуется лизолецитин, катализаторами реакции выступают желчные кислоты и трипсин. Попадание желчных кислот и лизолецитина на слизистую оболочку желудка сопровождается усилением обратной диффузии ионов водорода [17, 22].

Желчные кислоты могут увеличивать концентрацию кальция в изолированных гепатоцитах и некоторых других клетках. Считается, что кальций как вторичный мессенджер отвечает за токсические эффекты желчных кислот. В желудке увеличение внутриклеточного кальция стимулирует секрецию пепсиногена и кислотную продукцию, что при неблагоприятном балансе с ослаблением цитопротективных факторов может привести к повреждению слизистой оболочки. В последние годы установлено, что желчные кислоты взаимодействуют с мускариновыми рецепторами. В эксперименте доказана стимуляция M_3 -рецепторов главных клеток литохолилтаурином, что представ-

ляет интерес в аспекте патогенеза рефлюкс-гастрита [22]. Академик РАН В.Т. Ивашкин, проводя аналогию с НПВС-гастропатией под воздействием ацетилсалициловой кислоты и разбирая патогенез рефлюкс-гастрита, назвал эту нозологическую форму «желчекислотной гастропатией».

Лечение рефлюкс-гастрита зависит от заболеваний и состояний, сопровождающихся или обусловленных желчным рефлюксом. Антацидные и обволакивающие средства связывают лизолецитин и желчные кислоты. Препараты, нормализующие моторику ЖКТ, могут ослаблять обратный заброс из ДПК в желудок и пищевод. При билиарном рефлюксе при ГЭРБ и в некоторых случаях при ФД показаны *ингибиторы протонной помпы* (ИПП). Предполагается, что на их фоне уменьшается объем секреции желудка, что приводит к количественному снижению рефлюкса.

Урсодезоксихолевая кислота — гидрофильная желчная кислота является патогенетически обоснованным средством для лечения рефлюкс-гастрита, так как именно желчные кислоты служат ключевым фактором его развития. Фармакологические эффекты УДХК разносторонни. Сфера ее применения, традиционно включающая холелитиаз, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, муковисцидоз и внутрипеченочный холестаз беременных, все расширяется. УДХК обладает холеретическим эффектом и способностью вытеснять токсические гидрофобные желчные кислоты. При систематическом приеме происходит дозозависимое увеличение доли УДХК в пуле желчных кислот до 50–75%. УДХК защищает от оксидативного стресса, стабилизирует клеточные мембраны и ингибирует апоптоз. Ее цитопротективные свойства имеют большое значение с точки зрения защиты слизистой оболочки желудка и всего ЖКТ [20, 25, 26].

Ливодекса® (Sun Pharmaceutical, Индия) в отличие от других препаратов УДХК представляет собой таблетированную лекарственную форму, доступную в дозе 150 и 300 мг, что, по нашему мнению, обеспечивает большее удобство подбора суточной дозы. Рефлюкс-гастрит и рефлюкс-эзофагит с ДГР служат зарегистрированными показаниями для назначения Ливодексы®, что в аспекте рассматриваемой проблемы является преимуществом данного лекарственного средства.

Возможности применения УДХК в лечении желчного рефлюкс-гастрита изучены в экспериментальных и клинических исследованиях. Т.Д. Thao и соавт. показали, что УДХК снижает уровень малатдегидрогеназы и активные формы кислорода, что предотвращает апоптоз при геликобактерном гастрите [27]. В плацебо-контролируемом исследовании рефлюкс-гастрита у лиц, перенесших операцию на желудке, УДХК назначали в дозе 1000 мг в сутки в течение месяца. На фоне приема плацебо никакой динамики

симптомов не наблюдалось. В группе больных, получавших УДХК, существенно уменьшилась выраженность эпигастральной боли, практически исчезли тошнота и рвота. При этом доля УДХК в желудочном содержимом увеличилась до 50% при снижении холевой и дезоксихолевой кислоты [28]. Особый интерес представляет исследование М. Ozkaya и соавт., в которое были включены пациенты с диспептическими симптомами после холецистэктомии, в результате оценки динамики эпидермального фактора роста с помощью иммуногистохимического метода на фоне 6-недельного лечения УДХК. Параллельно с эндоскопическим улучшением состояния слизистой оболочки желудка наблюдалось снижение эпидермального фактора роста, что авторы объясняют улучшением состояния слизистой вследствие цитопротективного эффекта УДХК [29].

В ходе исследований в настоящее время привлекает внимание ассоциация не только ДГР и рефлюкс-гастрита, но и дуоденогастроэзофагального рефлюкса и ГЭРБ, которая в условиях щелочного «заброса» приобретает неблагоприятный, часто осложненный характер течения [4–6]. Представляется, что деление на «низкий» и «высокий» гастродуоденальный рефлюкс весьма условно. Так, обнаружение кишечной метаплазии в кардиальной области желудка в исследовании, включившем 149 больных ГЭРБ и 177 пациентов с ФД, было достоверно связано с высоким показателем BRI (>14). Таким образом доказано, что кишечная метаплазия кардии, которая служит предшественником рака в этой области, патогенетически ассоциирована с ДГР. Другими факторами риска оказались возраст, мужской пол и хроническое воспаление [30]. ГЭРБ со смешанным характером рефлюктата сочетается с рефлюкс-гастритом. Это убедительно продемонстрировано в исследовании А. Nakos и соавт., включившем 53 пациента с ГЭРБ и 15 бессимптомных лиц. Диагноз рефлюкс-гастрита устанавливали морфологически на основании определения BRI, который оказался повышенным у 25 из 53 больных ГЭРБ (47%) и только у 2 человек из контрольной группы (13%). Отношение шансов высокого показателя BRI составило 5,8 (95% ДИ 1,2–28,3). Высокие значения BRI были установлены у 72% (13 из 18) больных с выраженным эзофагитом степени В или С и с пищеводом Баррета и только у 34% с умеренным эзофагитом или отсутствием изменений в пищеводе. Значительной оказалась величина BRI у 5 из 6 пациентов с кишечной метаплазией кардиального отдела желудка (83%) и у 9 из 12 больных с кишечной метаплазией антрального отдела (75%) [31].

Тесная связь рефлюкс-гастрита с ГЭРБ и прямая связь повреждения пищевода с билиарным рефлюксом после операций на желудке выдвигают УДХК на важнейшее место в медикаментозном

лечении этих заболеваний. Высокая эффективность и безопасность монотерапии Ливодексой® в дозе 10 и 15 мг/кг в сутки в течение 4 мес. была доказана у больных с рефлюкс-эзофагитом после дистальной или тотальной гастрэктомии. В исследование были включены 30 пациентов с клиническими и/или эндоскопическими признаками рефлюкс-эзофагита. Уже спустя месяц применения Ливодексы® наблюдалось достоверное уменьшение выраженности изжоги, боли за грудиной и отрыжки горьким, этот эффект усиливался с увеличением продолжительности терапии. Частота срыгивания достоверно снижалась после 2 мес лечения, а более в эпигастральной области и отрыжки воздухом — к 4-му месяцу. К окончанию терапии эрозии зажили полностью у 19 (63,3%) больных, при этом III степень рефлюкс-эзофагита (по Савари–Миллеру) после лечения не выявлена ни у одного больного. Практически у всех остальных пациентов отмечена положительная динамика — уменьшение степени выраженности эзофагита. Переносимость Ливодексы® была отличной и хорошей в 93,3% случаев. Все пациенты закончили 4-месячный курс терапии. Удовлетворены проведенным лечением (субъективная оценка) 29 человек (96,6%) [32].

Как часто в клинической практике встречается рефлюкс-гастрит? Практически у всех больных после дистальной гастрэктомии. С.С. Vere и соавт. обнаружили его у 73% обследованных после операции на желудке [2]. Рефлюкс-эзофагит после тотальной гастрэктомии также обусловлен желчным рефлюксом, и назначение в такой ситуации пациенту с изжогой и эрозивным эзофагитом ИПП является ошибкой. Другой причиной рефлюкс-гастрита часто служат оперативные вмешательства на желчном пузыре и желчных путях. С.С. Vere и соавт. описали рефлюкс-гастрит в этой группе больных в 7,4% случаев в отдаленные сроки после операции [2], хотя G. Argea и соавт. выявили высокий показатель BRI у 58% больных уже через полгода после эндоскопической холецистэктомии [13].

К сожалению, высокую частоту рефлюкс-гастрита нередко недооценивают у пациентов без оперативного вмешательства в анамнезе. Следует признать, что рефлюкс-гастрит имеет место у большого числа больных ГЭРБ, хроническим геликобактерным гастритом, с ФД и другими функциональными расстройствами ЖКТ. В группе пациентов с упорными симптомами тошноты, эпигастральной боли и рвоты желчью, а также среди больных ГЭРБ, резистентных к терапии ИПП, гепатобилиосцинтиграфия позволила верифицировать ДГР в 79% случаев [33]. S. L. Chen и соавт. с помощью метода фиброоптической спектрофотометрии (Bilitec 2000) установили диагноз рефлюкс-гастрита у 78% пациентов с диспептическими симптомами и геликобактерным

гастритом. Y. Zhang и соавт., опираясь на данные фиброоптической спектрофотометрии и гистологического исследования, описали рефлюкс-гастрит у *H. pylori*-негативных детей с диспептическими симптомами и назвали его первичным рефлюкс-гастритом [34].

Заключение

Таким образом, следует констатировать высокую частоту и патогенетическую значимость реф-

люкс-гастрита при широком спектре гастроэнтерологических заболеваний. Назначение УДХК патогенетически обосновано при рефлюкс-гастрите и ГЭРБ с доказанным щелочным рефлюксом. Эта лечебная мера приводит к купированию клинической симптоматики, улучшению состояния и защите слизистой оболочки желудка и пищевода. Цитопротективный и антиапоптотический эффекты УДХК при рефлюкс-гастрите особенно значимы с точки зрения нивелирования канцерогенного потенциала желчных кислот.

Список литературы

1. Sobola G.M., O'Connor H.J., Dewar E.P., et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46:235-40.
2. Vere C.C., Cazacu S., Comanescu V., Mogoanta L., Rogoveanu I., Ciurea T. Endoscopic and histological features in bile reflux gastritis. *Rom J Morphol Embryol* 2005; 46:269-74.
3. Chen S.L., Mo J.Z., Cao Z.J., Chen X.Y., Xiao S.D. Effects of bile reflux on gastric mucosal lesions in patients with dyspepsia or chronic gastritis. *World J Gastroenterol* 2005; 11(18):2834-7.
4. Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P., et al. Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux? *Gut* 2001; 49:359-63.
5. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Коньков М.Ю., Пономарев А.Б., Напалкова Н.Н., Нечаев В.М., Ивашкин В.Т. Морфофункциональные изменения в пищеводе при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от характера рефлюксата. *Клин перспективы гастроэнтерол гепатол* 2014;(5):6.
5. Kaybysheva V.O., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Konkov M.Yu., Ponomarev A.B., Napalkova N.N., Nechaev V.M., Ivashkin V.T. Morphofunctional changes of esophagus at gastroesophageal reflux disease in relation to type of refluxate. *Klin perspektivy gastroenterol gepatol* 2014; (5):6.
6. Лапина Т.Л., Склянская О.А., Напалкова Н.Н., Картавенко И.М., Белятко Е.А., Подымова С.Д., Ивашкин В.Т. Пищевод Баррета после гастрэктомии: патогенетическое значение желчного рефлюкса. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2009; 19(4):75-8.
6. Lapina T.L., Sklyanskaya O.A., Napalkova N.N., Kartavenko I.M., Belyatko Ye.A., Podymova S.D., Ivashkin V.T. Barret's esophagus after gastrectomy: pathogenic role of bile reflux. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2009; 19(4):75-8.
7. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P., et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(10):1161-81.
8. Картавенко И.М., Лапина Т.Л., Коньков М.Ю., Склянская О.А., Копривица Н.Б., Ивашкин В.Т. Морфофункциональная оценка двенадцатиперстной кишки у больных с функциональной диспепсией. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2008; 18(5):23-32.
8. Kartavenko I.M., Lapina T.L., Konkov M.Yu., Sklyanskaya O.A., Koprivitsa N.B., Ivashkin V.T. Morphofunctional estimation of duodenum in patients with functional dyspepsia. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2008; 18(5):23-32.
9. Matsuhisa T., Arakawa T., Watanabe T., Tokutomi T., Sakurai K., Okamura S., et al. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases. *Dig Endosc* 2013; 25(5):519-25.
10. O'Connor H.J., Wyatt J.I., Dixon M.F., Axon A.T. Campylobacter like organisms and reflux gastritis. *J Clin Pathol* 1986; 39:531-4.
11. Park S., Chun H.J. Helicobacter pylori infection following partial gastrectomy for gastric cancer *World J Gastroenterol* 2014; 20(11):2765-70.
12. Li X.B., Lu H., Chen H.M., Chen X.Y., Ge Z.Z. Role of bile reflux and Helicobacter pylori infection on inflammation of gastric remnant after distal gastrectomy. *J Dig Dis* 2008; 9(4):208-12.
13. Aprea G., Canfora A., Ferronetti A., Giugliano A., Guida F., Braun A., et al. Morpho-functional gastric pre- and post-operative changes in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy for gallstone related disease. *BMC Surg* 2012; 12(Suppl 1):5.
14. Баранская Е.К., Ивашкин В.Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2002; 12(3):7-14.
14. Baranskaya Ye.K., Ivashkin V.T. Clinical spectrum of premalignant diseases of the stomach. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2002; 12(3):7-14.
15. Sitarz R., Maciejewski R., Polkowski W.P., Offerhaus G. Gastroenterostoma after Billroth antrectomy as a premalignant condition. *World J Gastroenterol* 2012; 18(25):3201-6.
16. Tersmette A.C., Offerhaus G.J., Tersmette K.W., Giardiello F.M., Moore G.W., Tytgat G.N., Vandenbroucke J.P. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990; 50:6486-9.
17. Northfield T.C., Hall C.N. Carcinoma of the gastric stump: risks and pathogenesis. *Gut* 1990; 31:1217-9.
18. Costarelli V. Bile acids as possible human carcinogens: new tricks from an old dog. *Int J Food Sci Nutr* 2009; 60(Suppl 6):116-25.
19. Bernstein H., Bernstein C., Payne C.M., Dvorak K. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol* 2009; 15(27):3329-40.
20. Perez M.J., Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. *World J Gastroenterol* 2009; 15(14):1677-89.
21. Keitel V., Kubitz R., Häussinger D. Endocrine and paracrine role of bile acids. *World J Gastroenterol* 2008; 14(37):5620-9.
22. Raufman J.P., Cheng K., Zimniak P. Activation of muscarinic receptor signaling by bile acids: physiological and medical implications. *Dig Dis Sci* 2003; 48:1431-44.
23. Stein H.J., Kauler W.K., Feussner H., Siewert J.R. Bile acids as component of the duodenogastric refluente: detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury, and clinical relevance. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:66-73.
24. Allen A., Flemström G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288:1-19.

25. *Vang S., Longley K., Steer C.J., Low W.C.* The unexpected uses of urso- and tauroursodeoxycholic acid in the treatment of non-liver diseases. *Glob Adv Health Med* 2014; 3(3):58-69.
26. *Ratzl V.* Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: pro. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36(Suppl 1):41-5.
27. *Thao T.D., Ryu H.C., Yoo S.H., Rhee D.K.* Antibacterial and anti-atrophic effects of a highly soluble, acid stable UDCA formula in *Helicobacter pylori*-induced gastritis. *Biochem Pharmacol* 2008; 75(11):2135-46.
28. *Stefaniwsky A.B., Tint G.S., Speck J., Shefer S., Salen G.* Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. *Gastroenterology* 1985; 89(5):1000-4.
29. *Ozkaya M., Erten A., Sahin I., Engin B., Ciftçi A., Cakal E., et al.* The effect of ursodeoxycholic acid treatment on epidermal growth factor in patients with bile reflux gastritis. *Turk J Gastroenterol* 2002; 13(4):198-202.
30. *Dixon M.F., Mapstone N.P., Neville P.M., Moayyedi P., Axon A.T.* Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia. *Gut* 2002; 51:351-5.
31. *Nakos A., Zazos P., Liratzopoulos N., Efraimidou E., Manolas K., Moschos J., Molivas E., Kouklakis G.* The significance of histological evidence of bile reflux gastropathy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Med Sci Monit* 2009; 15(6):313-8.
32. *Минушкин О.В., Масловский Л.В., Шулепова А.Г., Назаров Н.С.* Лечение больных с рефлюкс-эзофагитом после гастрэктомии или резекции желудка. *Клин перспективы гастроэнтерол гепатол* 2013; 13(2):33-40.
32. *Minushkin O.V., Maslovsky L.V., Shuleshova A.G., Nazarov N.S.* Treatment of patients with reflux-esophagitis after gastrectomy or stomach resection. *Klin perspektivy gastroenterol gepatol* 2013; 13(2):33-40.
33. *Chen T.F., Yadav P.K., Wu R.J., Yu W.H., Liu C.Q., Lin H., Liu Z.J.* Comparative evaluation of intragastric bile acids and hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of duodenogastric reflux. *World J Gastroenterol* 2013; 19(14):2187-96.
34. *Zhang Y., Yang X., Gu W., Shu X., Zhang T., Jiang M.* Histological features of the gastric mucosa in children with primary bile reflux gastritis. *World J Surg Oncol* 2012; 10:27.

Информация о юбилейной Двадцатой объединенной Российской гастроэнтерологической неделе

А. А. Шептулин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Review of XX anniversary session of the United Russian gastroenterological week

A.A. Sheptulin

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

С 6 по 8 октября 2014 г. в Москве под эгидой *Министерства здравоохранения РФ* (МЗ РФ) и его профильной комиссии по специальности «Гастроэнтерология», отделения медицинских наук РАН, *Российской гастроэнтерологической ассоциации* (РГА) и Российского общества по изучению печени проходила юбилейная Двадцатая объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя. В ее работе приняло участие более 4000 врачей различных специальностей (гастроэнтерологов, эндоскопистов, терапевтов, хирургов, педиатров, инфекционистов и др.).

Торжественное открытие Недели началось с приветственного выступления президента РГА, главного гастроэнтеролога МЗ РФ академика РАН В.Т. Ивашкина, в котором он отметил значительные успехи в изучении этиологии и патогенеза гастроэнтерологических заболеваний и совершенствовании методов их диагностики и лечения, достигнутые за истекшие 20 лет, и пожелал участникам плодотворной работы. За многолетнюю активную деятельность в области гастроэнтерологии Дипломами почетных членов РГА были

награждены профессора А.В. Калинин (Москва), Г.Ф. Коротько (Краснодар), Я.С. Циммерман (Пермь) — фото 1.

В ходе Недели состоялось 16 пленарных заседаний (по заболеваниям пищевода и желудка, функциональным и воспалительным заболеваниям кишечника, заболеваниям печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы, смежным терапевтическим и хирургическим проблемам гастроэнтерологии, лучевой диагностике, актуальным вопросам детской гастроэнтерологии, новым технологиям в диагностике и лечении, проблемам нутриционной поддержки в гастроэнтерологии). Было проведено 36 клинических симпозиумов по наиболее актуальным аспектам патогенеза, диагностики и лечения гастроэнтерологических заболеваний, организована постерная сессия. Академиком В.Т. Ивашкиным было прочитано несколько лекций мастер-класса по таким темам, как «Рак желудка в России — проблема, требующая пристального внимания», «Полиморбидность и последствия», «Биосимиляры: перспективы и угрозы» и др. В работе Недели приняли

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: 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, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».



Фото 1. Вручение Диплома почетного члена РГА профессору А. В. Калинину

участие ведущие зарубежные гастроэнтерологи: М. Loehr (Швеция), К. Gundermann (Польша), М. Thursz (Великобритания), G. Holtmann (Германия), F. Mearin (Испания), D. A. Peura (США), J. Mössner (Германия) и др.

В ходе состоявшихся симпозиумов и пленарных заседаний заслушаны и обсуждены клинические рекомендации по диагностике, лечению хронического панкреатита и внешнесекреторной панкреатической недостаточности (Ю. А. Кучерявый, И. В. Маев, М. Ф. Осипенко), алгоритм ведения больных с абдоминальной болью (А. А. Шептулин, Т. Л. Лапина, М. О. Осипенко, М. А. Ливзан).

Специальный симпозиум был посвящен клиническим рекомендациям по диагностике и лечению *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) с позиций критериев оценки качества оказания медицинской помощи. Профессор И. В. Маев (Москва) подчеркнул, что качественное лечение больных возможно только в том случае, если врач при назначении лекарственных средств учитывает форму заболевания (эрозивная и неэрозивная ГЭРБ, гиперчувствительный пищевод), применяет адекватные дозы препаратов, правильно определяет схему курсовой и поддерживающей терапии, выбирает оптимальный *ингибитор протонной помпы* (ИПП). Таковым по ряду критериев (выражен-

ность и продолжительность антисекреторного эффекта, безопасность, минимальное лекарственное взаимодействие) в настоящее время следует считать рабепразол (Париет).

Профессор А. С. Трухманов (Москва) в своем докладе изложил современную стратегию лечения больных с пищеводом Баррета и обратил внимание на наиболее частые ошибки при ведении таких пациентов. К ним, в частности, относятся: переоценка риска развития аденокарциномы в тех случаях, когда у обследуемых выявляется короткий сегмент пищевода Баррета и отсутствуют признаки дисплазии эпителия, слишком непродолжительные курсы и недостаточные дозы ИПП, несоблюдение необходимых сроков контрольных эндоскопических исследований в процессе диспансерного наблюдения больных. Однако решающим в профилактике пищевода Баррета является проведение лечения ГЭРБ в соответствии с рекомендациями РГА. Так, прием ИПП, способствующий купированию клинических симптомов и заживлению эрозий пищевода, должен продолжаться при единичных эрозиях не менее 4 недель, при множественных эрозиях не менее 8 недель. Важную роль играет и правильный выбор ИПП. С учетом большей эффективности и меньшей выраженности побочных эффектов предпочтение сегодня отдается рабепразолу (Париету).

Профессор Н. В. Захарова (Санкт-Петербург) остановилась на критериях качества терапии ГЭРБ с точки зрения безопасности лечения. Путем сравнительной оценки безопасности применения ингибиторов протонной помпы было показано, что для таких препаратов, как омепразол и эзомепразол, характерно взаимодействие с лекарственными средствами, метаболизм которых осуществляется с помощью ферментной системы цитохрома P450. Это может привести к снижению эффективности препаратов, метаболизируемых той же системой (в частности, клопидогреля). Рабепразол (Париет), который метаболизируется преимущественно минуя систему цитохрома P450, лишен этого нежелательного эффекта.

Профессор И. В. Маев и профессор А. А. Самсонов (Москва) оценили качество терапии ГЭРБ с позиций фармакоэкономики. Более выраженное и более продолжительное антисекреторное действие рабепразола (Париета) по сравнению с омепразолом, лансопразолом и эзомепразолом определяет меньшие затраты на лечение при его назначении, несмотря на кажущуюся более высокую стоимость.

07.10.2014 г. в рамках Недели состоялось объединенное заседание профильной комиссии МЗ РФ по специальности «Гастроэнтерология» и главных гастроэнтерологов субъектов РФ. Был заслушан отчет главного гастроэнтеролога МЗ РФ и президента РГА В. Т. Ивашкина о работе профильной комиссии в 2014 г. и основных задачах на 2015 г.



Фото 2. Подведены итоги конкурса клинических наблюдений. Члены жюри и победители конкурса

Главный внештатный гастроэнтеролог МЗ Самарской области Т.А. Колесова поделилась опытом внедрения в регионе непрерывного медицинского образования, включающего участие практикующих врачей в Школах терапевтов, Интернет-сессиях, научно-практических конференциях.

Профессор А.А. Шептулин (Москва) ознакомил с основными положениями клинических рекомендаций по диагностике и лечению НПВП-ассоциированной гастропатии, которые предусматривают адекватную оценку факторов риска ее возникновения, правильный выбор оптимального для конкретного больного лекарственного средства из группы *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП), создание в необходимых случаях прикрытия в виде своевременного назначения ингибиторов протонной помпы, что позволяет снизить риск возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки и предотвратить развитие серьезных осложнений.

Профессор М.В. Маевская и Е.А. Федосьина (Москва) представили рекомендации по диагностике и лечению ряда осложнений цирроза печени (печеночной энцефалопатии, асцита, гепаторенального синдрома, спонтанного бактериального перитонита, варикозных кровотечений, гипонатриемии разведения), подчеркнув, что соблюдение разработанных рекомендаций позволяет отсрочить время проведения трансплантации печени.

Участники заседания одобрили деятельность президента РГА В.Т. Ивашкина и предложили пригласить на следующее заседание профильной комиссии штатных сотрудников Департамента организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела МЗ РФ, чтобы задать им вопросы, интересующие практикующих врачей.

В рамках юбилейной Гастронедели состоялось оглашение результатов конкурса представленных клинических наблюдений, организованного при поддержке генерального спонсора Недели компании «Янссен», фармацевтического подразделения «Джонсон & Джонсон». На конкурс было подано 42 работы от докторов России и стран СНГ. Решением жюри, в состав которого вошли ведущие гастроэнтерологи нашей страны, были выбраны 10 лучших клинических наблюдений, авторы которых были удостоены специальных почетных дипломов, а 3 первых призера из 10 — еще и денежных премий (фото 2).

10-го места была удостоена работа «Атипичная целиакия у детей», в которой автор — Е.В. Шрайнер (Новосибирск) приводит наблюдение 12-летней девочки, безуспешно лечившейся по поводу хронического гастродуоденита. Наличие у матери ребенка аутоиммунного тиреоидита дало основание провести обследование пациентки и ее матери на целиакию, диагноз которой был подтвержден гистологическим исследованием биоптатов двенадцатиперстной кишки. Соблюдение аглютиновой диеты привело к значительному улучшению самочувствия больной.

9-е место присуждено работе И.А. Гришечкиной, И.А. Викторовой и Т.Н. Поломошниковой (Омск) «Диагностика целиакии в амбулаторных условиях у пожилой пациентки с отечным синдромом и диареей». У поступившей на обследование больной имелись клинические проявления синдрома мальабсорбции (диарея со стеатореей, отеки, анемия). Положительные серологические маркеры на целиакию (уровень антител к глиадину >7 N, антител к тканевой транслугтаминазе >14 N) в комбинации с типичной гистологической картиной позволили авторам поставить диагноз

целиакии. Назначение аглютеновой диеты способствовало уменьшению частоты стула, исчезновению метеоризма, прибавке массы тела. Это наблюдение показывает, что целиакию следует включать в круг дифференциально-диагностического поиска не только при хронической диарее у детей и лиц молодого возраста, но и у пожилых пациентов.

8-е место заняла работа О. В. Крапивной (Хабаровск) «Особенности диагностики и подбора терапии у пациентки с сочетанием неэрозивной рефлюксной болезни, функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника с запором». Неэрозивная форма ГЭРБ, подтвержденная у больной показателями 24-часового мониторирования рН в пищеводе, клинически проявлялась только отрыжкой и была резистентна к стандартным дозам ИПП (что нередко бывает в случаях сочетания ГЭРБ с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта). Увеличение дозы рабепразола до 20 мг 2 раза в сутки привело к нормализации рН-метрических показателей и уменьшению выраженности отрыжки.

7-е место отдано работе О. В. Зайцева (Ковров) «MALT-лимфома желудка: сложности и организационные проблемы диагностики на клиническом примере». Автор остановился на сложностях диагностики MALT-лимфомы у больной, у которой клиническая картина складывалась из неспецифических диспепсических симптомов, а 12 проведенных эндоскопических исследований свидетельствовали о наличии инфильтративно-язвенной формы рака желудка, ни разу не подтвержденного при повторном гистологическом исследовании биоптатов. Лишь 13-я по счету эндоскопия с биопсией и последующим иммуногистохимическим исследованием позволила выявить В-клеточную лимфому MALT-типа. Проведенная эрадикация *H. pylori* и полихимиотерапия привели к регрессии опухоли.

6-е место завоевала работа Е. А. Божко, Сек Ок Сун и Т. Ю. Быковой «Эозинофильный эзофагит: клиническое наблюдение». Авторы наблюдали больную с язвой грудного отдела пищевода, эрозивным эзофагитом и стриктурой пищевода, расценивавшейся как осложнение ГЭРБ. Однако высокая эозинофилия (10–15%) и повышение уровня IgE в крови дали основание провести биопсию слизистой оболочки пищевода с последующим гистологическим исследованием, которое свидетельствовало о выраженной эозинофильной инфильтрации многослойного плоского эпителия пищевода. Комбинированная терапия с включением местного действующего кортикостероида привела к улучшению состояния больной, исчезновению дисфагии, нормализации лабораторных показателей.

5-е место было присуждено работе «Клиническое наблюдение больной 17 лет, страдающей лимфангиоэктазией тонкой кишки». Авторы — Л. В. Глазунова и Н. И. Кирнус (Москва) пред-

ставили историю болезни пациентки, поступившей с жалобами на слабость, распространенные отеки, появившиеся с двухлетнего возраста, диарею и предварительным диагнозом «Синдром мальабсорбции». Стеаторея, асцит, гидроторакс, устойчивые гипопротеинемия, гиперхолестеринемия и гипокальциемия дали возможность предположить наличие у больной протеинуряющей энтеропатии. Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка позволило исключить рассматривавшийся как возможный диагноз болезни Менетрие, а после тщательного изучения биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки сделать заключение о наличии лимфангиоэктазии тонкой кишки. Назначение энтерального питания (Нутризон) в сочетании с ферментными препаратами и витаминами привело к улучшению состояния пациентки.

4-е место получила работа «Эффективная интерферонотерапия HCV-ассоциированного цирроза печени с явлениями гиперспленизма». Авторы — А. Е. Бондарь и А. О. Соломенник (Харьков) показали, что даже монотерапия препаратами α -интерферона в дозе 1,5 млн ЕД через день (с последующим повышением до 3 млн ЕД через день) длительностью 48 недель, проведенная у больной с вирусным (HCV, генотип 1b) циррозом печени, синдромом портальной гипертензии и гиперспленизмом, может привести к достижению устойчивого вирусологического ответа (с сохранением авиремии в течение 6 лет), уменьшению степени фиброза и выраженности портальной гипертензии.

3-го места была удостоена еще одна работа О. В. Зайцева (Ковров) «Сложности диагностики повторного рецидива повторно оперированной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы», в которой поднят важный для клинической практики вопрос о целесообразности оперативного лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Автор представил клиническое наблюдение больной, 54 лет, поступившей с жалобами на боли за грудиной вне связи с физической нагрузкой, усиливающиеся после еды и в положении лежа, затруднение при прохождении по пищеводу твердой пищи, похудание. Два года назад при обследовании по поводу указанных болей и анемии у пациентки была выявлена большая фиксированная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и выполнена лапароскопическая диафрагмокрурорафия и фундопластика по Туле. Однако вскоре возобновились боли за грудиной, появилась одышка. Диагностирован рецидив диафрагмальной грыжи и выполнены операция лапароскопического адгезиолизиса, диафрагмокрурорафии и пластики сетчатым эндопротезом, реконструкция манжеты по Ниссену. Сразу после хирургического вмешательства больная стала отмечать дисфагию при приеме твердой пищи, срыгивание, присоеди-

нились боли за грудиной. При проведении магнитно-резонансной и компьютерной томографии были обнаружены рецидив грыжи пищеводного отверстия диафрагмы с миграцией фундопликационной манжеты в заднее средостение, укорочение пищевода. Это явилось причиной проведения третьей операции — лапароскопической пластики грыжи синтетическим материалом и лапароскопического адгезиолизиса, давшей, наконец, стойкий клинический эффект. Возможные неудачи, рассмотренные в приведенном наблюдении, заставляют, по мнению автора, более тщательно взвешивать показания к оперативному лечению грыж пищеводного отверстия диафрагмы.

2-е место завоевала работа Р.Ю. Каньковой и Т.А. Видмановой (Нижний Новгород) «Случай эозинофильного эзофагита у мальчика подросткового возраста». По данным анамнеза 16-летний подросток в течение 7 лет наблюдался с диагнозом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и получал лечение антисекреторными препаратами и прокинетиками с временным эффектом. К врачам за этот период не обращался. Спустя 7 лет впервые появились жалобы на периодическую дисфагию с внезапным возникновением приступа острой дисфагии, обусловленной вклиниванием ореха в дистальный отдел пищевода. Последующее тщательное эндоскопическое исследование показало наличие нескольких кольцевидных сужений пищевода, увеличение содержания эозинофилов в биоптате слизистой оболочки пищевода до 40–80 в поле зрения. Данные 24-часовой внутрипищеводной рН-метрии не выходили за пределы нормы. Было обнаружено также повышение уровня IgE в крови. Результаты обследования заставили пересмотреть диагностическую концепцию и поставить диагноз эозинофильного эзофагита. Назначение гипоаллергенной диеты привело к улучшению состояния больного и уменьшению дисфагии.

1-е место было присуждено Е.М. Черновой (Москва) за представленное наблюдение «Сочетание коллагенового колита и *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи у пожилого пациента». Автор подробно осветила трудности дифференциальной диагностики при хронической диарее у больного 73 лет, поступившего с жалобами на боли в животе, эпизоды диареи до 3–4 раз в сутки без примеси крови на протяжении 2 недель.

Болен около 10 лет. При предыдущем обследовании выявлялись эрозии в желудке, дивертикулы в толстой кишке. Принимал антациды, ингибиторы протонной помпы, спазмолитики, антибиотики без существенного эффекта. В рамках дифференциальной диагностики было проведено исследование кала на токсины А и В *Clostridium difficile*, которое дало положительные результаты. При колоноскопии видимых изменений не найдено, однако при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки поперечной ободочной кишки была выявлена широкая полоса коллагена непосредственно под покровным эпителием, отмечено увеличение содержания интраэпителиальных лимфоцитов более 20 на 100 клеток покровного эпителия. Эти данные послужили основанием для постановки диагноза комбинированного основного заболевания — микроскопического (коллагенового) колита и *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Проведенное лечение метронидазолом, энтеролом, мебеверином и панкреатином привело к улучшению самочувствия больного, нормализации частоты стула. Автор подчеркнула необходимость включения исследования на токсины А и В *Clostridium difficile* у пациентов с хронической диареей, имеющих определенные факторы риска (пожилой возраст, предшествующий прием антибиотиков), а также целесообразность взятия биоптатов слизистой оболочки толстой кишки даже при нормальной эндоскопической картине для исключения микроскопического колита.

Призеры, занявшие 3 первых места из 10, получили возможность выступить с устными докладами, которые вызвали большой интерес у слушателей, до отказа заполнивших аудиторию. Нет сомнений, что в следующем конкурсе клинических наблюдений молодые врачи и ученые примут более активное участие.

Говоря о динамике работы, проводившейся за истекшие 20 лет, участники юбилейного мероприятия отмечают неуклонный рост научного уровня гастроэнтерологических недель, возросшую глубину докладов, яркость представляемых клинических наблюдений и подчеркивают их огромное значение как одной из важнейших форм последипломного образования врачей различных специальностей.