

Лекции и обзоры

В.Т. Ивашкин, К.В. Ивашкин, А.В. Охлобыстин

Боль при хроническом панкреатите: происхождение и возможности коррекции (Материалы авторской программы академика РАН, профессора В.Т. Ивашкина на портале internist.ru 6 марта 2015 г.)..... 4

Г.Ф. Коротько

Пищеварение при грудном вскармливании детей (Энзимологические акценты)..... 12

Оригинальные исследования

В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, А.А. Шептулин, О.С. Шифрин,

Е.А. Полуэктова, С.Ю. Кучумова

Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и прукалоприда в лечении больных с обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника 21

А.С. Ермолов, О.А. Алексеечкина, Е.С. Владимирова, Г.П. Титова, В.М. Абучина

Ультразвуковое исследование в оценке состояния желудочно-кишечного тракта при сочетанной травме..... 33

Гепатология

С.В. Плюснин, К.В. Ивашкин, А.Н. Бобров, С.А. Белякин, И.В. Плюснина

Алкогольная болезнь печени: первичная и вторичная профилактика 42

В.К. Поздеев, Н.В. Поздеев, О.Е. Никитина

Гипергомосистеинемия, гиперцистеинемия, глутаматная эксайтотоксичность, дефицит таурина при гепатите С 49

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.В. Ракитина, Ю.П. Байкова

Роль дефектов аутофагии и значение адгезивно-инвазивных *Escherichia coli* в генезе болезни Крона 61

Новости колопроктологии

Д.С. Ставцев, Т.А. Астрелина, О.В. Князев, Т.В. Пухликова

Значение иммуногенетических факторов в развитии болезни Крона 70

С.А. Фролов, А.Ю. Титов, Н.Н. Полетов, И.С. Аносов

Исторические аспекты и современное хирургическое лечение больных с недостаточностью анального сфинктера 78

Обмен опытом

З.А. Лемешко, М.В. Маевская, И.Н. Тихонов, Н.П. Мусина,

М.С. Жаркова, Е.В. Фоминых, В.Т. Ивашкин

Генерализованный туберкулезный процесс, длительное время протекавший под маской цирроза печени 85

Т.Л. Латина, А.С. Тертычный, С.С. Пирогов, В.В. Соколов, И.М. Картавенко,

Э.Р. Насретдинова, А.А. Параскевова, О.А. Сторонова, О.С. Ляшенко,

Е.Ю. Юрьева, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин

Дисплазия эпителия слизистой оболочки желудка у больных хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом: все ли так однозначно? 90

Школа клинициста

Школа клинициста 102

Информация

В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Латина, М.Ф. Осипенко, М.А. Ливзан, Ю.А. Кучерявый, В.Б.

Гриневиц, Е.К. Баранская, О.М. Драпкина, А.А. Шептулин, Д.И. Абдулганиева, О.П. Алексеева,

Н.В. Корочанская, В.И. Мордасова, Е.А. Полуэктова, Л.В. Прохорова, Е.И. Сас, А.С. Трухманов,

Л.П. Фаизова, С.В. Черемушкин

Резолюция Экспертного совета по созданию алгоритма диагностики и лечения абдоминальной боли 104

The lectures and reviews

- V.T. Ivashkin, K.V. Ivashkin, A.V. Okhlobystin*
Pain at chronic pancreatitis: origin and treatment options (*Data of author's program of professor V.T. Ivashkin at www.internist.ru portal on March, 6, 2015*) 4
- G.F. Korotko*
Infants' digestion at breast feeding (enzymological viewpoints) 12

Original investigation

- V.T. Ivashkin, O.M. Drapkina, A.A. Sheptulin, O.S. Shifrin, Ye.A. Poluektova, S.Yu. Kuchumova*
Comparative efficacy of *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* composition and prucalopride in treatment of constipation variant of irritable bowel syndrome 21
- A.S. Yermolov, O.A. Alekseyechkina, Ye.S. Vladimirova, G.P. Titova, V.M. Abuchina*
Ultrasound investigation at examination of gastro-intestinal tract at combined trauma 33

Hepatology

- S.V. Plyusnin, K.V. Ivashkin, A.N. Bobrov, S.A. Belyakin, I.V. Plyusnina*
Alcohol-induced liver disease: primary and secondary prevention 42
- V.K. Pozdeev, N.V. Pozdeyev, O.Ye. Nikitina*
Hyperhomocysteinemia, hypercysteinemia, glutamate excitotoxicity, taurine deficiency at hepatitis C 49

National college of gastroenterologists, hepatologists

- I.V. Mayev, D.N. Andreyev, D.V. Rakitina, Yu.P. Baykova*
Role of autophagy defects and significance of adherent-invasive *Escherichia coli* in Crohn's disease development 61

News of coloproctology

- D.S. Stavtsev, T.A. Astrelina, O.V. Knyazev, T.V. Pukhlikova*
Significance of immune factors in Crohn's disease development 70
- C.A. Frolov, A.Yu. Titov, N.N. Poletov, I.S. Anosov*
Historical aspects and modern surgical approach of patients with anal sphincter incompetence 78

Exchang of experience

- Z.A. Lemesko, M.V. Mayevskaya, I.N. Tikhonov, N.P. Musina, M.S. Zharkova, Ye.V. Fominykh, V.T. Ivashkin*
Generalized tuberculosis with long-term course in the guise of liver cirrhosis 85
- T.L. Lapina, A.S. Tertychny, S.S. Pirogov, V.V. Sokolov, I.M. Kartavenko, E.R. Nasretdinova, A.A. Paraskevova, O.A. Storonova, O.S. Lyashenko, Ye.Yu. Yur'yeva, A.S. Trukhmanov, V.T. Ivashkin*
Dysplasia of stomach epithelium at chronic *H. pylori*-associated gastritis: is everything quite so simple? 90

Tutorial for clinician

- Tutorial for clinician 102

Information

- V.T. Ivashkin, I.V. Mayev, T.L. Lapina, M.F. Osipenko, M.A. Livzan, Yu.A. Kucheryavy, V.B. Grinevich, Ye.K. Baranskaya, O.M. Drapkina, A.A. Sheptulin, D.I. Abdulganiyeva, O.P. Alekseyeva, N.V. Korochanskaya, V.I. Mordasova, Ye.A. Poluektova, L.V. Prokhorova, Ye.I. Sas, A.S. Trukhmanov, L.P. Faizova, S.V. Cheremushkin*
Diagnostics and treatment abdominal pain algorithm: expert council resolution 104

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. Буеверов
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. Алексеев
О.Я. Бабак
Э.И. Белобородова
Э.Г. Григорян
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
В.Д. Пасечников
С.Д. Подымова
Г.В. Римарчук
В.И. Симоненков
А.С. Тertychny
А.В. Ткачев
Е.Д. Федоров
И.Л. Халиф
Г.В. Цодиков
А.В. Шапошников

Хабаровск
Харьков
Томск
Ереван
Краснодар
Новосибирск
Москва
Махачкала
Минск
Ереван
Москва
Москва
Москва
Новосибирск
Ставрополь
Москва
Москва
Москва
Санкт-Петербург
Москва
Ростов-на-Дону
Москва
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
G.F. Korot'ko
S.A. Kurilovich
V.A. Maximov
S.N. Mammayev
Yu.Kh. Marakhovskiy
G.A. Minasyan
O.N. Minushkin
I.A. Morozov
Yu.G. Mukhina
A.I. Pal'tsev
V.D. Pasychnikov
S.D. Podymova
G.V. Rimarchuk
V.I. Simonenkov
A.S. Tertychny
A.V. Tkachev
Ye.D. Fedorov
I.L. Khalif
G.V. Tsodikov
A.V. Shaposhnikov

Khabarovsk
Kharkov
Tomsk
Yerevan
Krasnodar
Novosibirsk
Moscow
Machachkala
Minsk
Yerevan
Moscow
Moscow
Moscow
Novosibirsk
Stavropol
Moscow
Moscow
Saint-Petersburg
Moscow
Rostov-on-Don
Moscow
Moscow
Moscow
Moscow
Rostov-on-Don

Боль при хроническом панкреатите: происхождение и возможности коррекции

(Материалы авторской программы академика РАН, профессора В.Т. Ивашкина на портале *internist.ru* 6 марта 2015 г.)

В.Т. Ивашкин, К.В. Ивашкин, А.В. Охлобыстин

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

Pain at chronic pancreatitis: origin and treatment options

(Data of author's program of professor V.T. Ivashkin at *www.internist.ru* portal on March, 6, 2015)

V.T. Ivashkin, K.V. Ivashkin, A.V. Okhlobystin

Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH#2, «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Представить основные механизмы возникновения боли при панкреатите и основные подходы к ведению пациента, у которого в качестве ведущего клинического синдрома выступает боль в животе.

Основные положения. Преимущественную роль в возникновении боли играет несколько механизмов: прямое токсическое действие повреждающих факторов (в первую очередь — алкоголя), феномен уклонения ферментов, повреждение паренхимы избытком образующихся свободных радикалов, повышение давления панкреатического секрета в протоках, повреждение нервов (нейропатическая боль) и компрессия соседних органов.

Ферментные препараты при хроническом панкреатите могут быть показаны не только в качестве заместительной терапии, но и как дополнение комплексного лечения пациентов с выраженными болями в животе. В качестве дополнительной терапии рекомендуются ингибиторы протонной помпы, спазмолитики или прокинетики. Безусловно, при

The aim of review. To present basic mechanisms of pain at pancreatitis and determine main management approaches in pain-predominant cases.

Summary. Direct toxic action of damaging factors (first of all — alcohol), pancreatic enzyme deviation phenomenon, parenchymal damage by overflow of free radicals, elevation of intraductal pressure, damage of nerves (neuropathic pain) and compression of adjacent organs play primary role in development of pain.

Enzyme supplements at chronic pancreatitis can be indicated not only as replacement treatment, but also as addition to complex treatment of patients with severe abdominal pain. Proton pump inhibitors, spasmolytics or prokinetics are recommended as additional therapy. At absence of desirable results application of nonsteroid anti-inflammatory drugs and analgetics, in resistant pain — non-narcotic opiates or pregabalin are indicated. Efficacy of analgetics can be increased by coadministration of psychotropic agents, most often — tricyclic antidepressants. In severe cases intractable pain at a chronic

Охлобыстин Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: *okhlobystin@mail.ru*; 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»

Okhlobystin Alexey V — 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: *okhlobystin@mail.ru*; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH#2, «Sechenov First Moscow state medical university».

отсутствии желаемых результатов показано дополнительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков, в отдельных случаях — ненаркотических опиатов или прегабалина. Эффективность анальгетиков может быть повышена за счет дополнительного назначения психотропных препаратов, чаще всего — трициклических антидепрессантов. В тяжелых случаях некупирующаяся боль при хроническом панкреатите может выступать в качестве самостоятельного показания к проведению хирургического вмешательства.

Заключение. Успех терапии в каждом конкретном случае зависит от своевременного установления и адекватного лечения осложнений, создания мотивации на отказ от вредных привычек, строгого соблюдения диеты на период обострения, а также от создания функционального покоя поджелудочной железе.

Ключевые слова: боль, хронический панкреатит, поджелудочная железа.

pancreatitis itself can become indication to surgical intervention.

Conclusion. Treatment efficacy in each given case depends on duly establishment and adequate treatment of complications, motivation for abstain of alcohol intake and smoking; strict diet restriction for relapse period, and functional rest for the pancreas.

Key words: pain, chronic pancreatitis, the pancreas.

Боль — первый и основной симптом хронического панкреатита, нередко она сопровождается пациента на всем протяжении болезни. Около 80–90% пациентов испытывают боли, которые нарушают нормальную жизнедеятельность, требуют проведения регулярного амбулаторного и стационарного лечения. В некоторых случаях они могут быть настолько сильными, что пациенты осознанно отказываются от приема пищи, чтобы не спровоцировать очередной приступ. У части больных со временем выраженность болей снижается и через 15 лет после начала заболевания боли в животе в качестве основных симптомов сохраняются у одной трети пациентов, а на первый план при хроническом панкреатите выходят проявления эндо- и/или экзокринной недостаточности функции *поджелудочной железы* (ПЖ) — похудание, частый жидкий стул, проявления сахарного диабета [1].

Боль при хроническом панкреатите неоднородна. Выделяют два ее типа. При первом, иногда называемом болью типа «А», последняя формируется в результате воздействия на поврежденные нервные волокна. Часто эти боли носят очень

выраженный характер. Боли типа «Б» предположительно являются следствием повышения давления в панкреатическом протоке (рис. 1). Основную роль здесь играет несколько ключевых моментов: феномен уклонения ферментов в кровь, обуславливающий поддержание воспалительного процесса, повреждение паренхимы избытком образующихся свободных радикалов, повышение давления панкреатического секрета в протоках и повреждение эпителия, что, с одной стороны, поддерживает процесс воспаления, а с другой, приводит к сдавливанию нервных волокон и сосудов, способствующему развитию ишемии тканей.

Причиной боли могут быть и патологические процессы в других органах, являющиеся следствием недостаточности как самой железы, так и сопутствующих расстройств со стороны других пищеварительных органов (рис. 2). Например, часто встречаются закисление содержимого *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), нарушение двигательной функции *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), опорожнения желчного пузыря, всасывания в тонкой кишке и формирование синдрома избыточного бактериального роста. Следствием

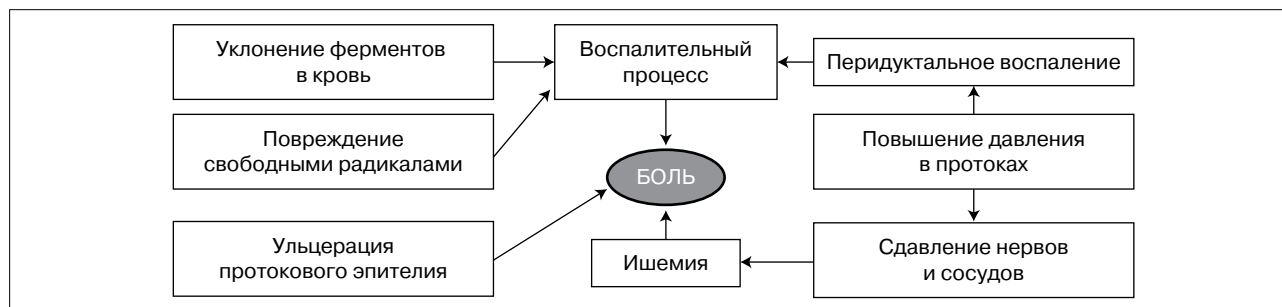


Рис. 1. Патогенез абдоминальной боли при хроническом панкреатите

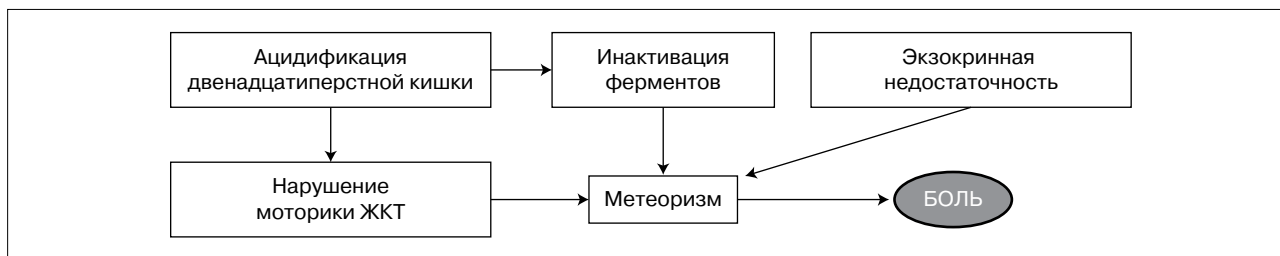


Рис. 2. Внепанкреатические причины абдоминальной боли при хроническом панкреатите

этих процессов может явиться повышенное газообразование, поэтому пациенты нередко жалуются на схваткообразные боли в проекции тонкой или толстой кишки, которые уменьшаются после дефекации или отхождения газов.

Наиболее распространен токсико-метаболический панкреатит, при котором заболевание является следствием наличия у пациента вредных привычек, патологии, сопровождающейся высоким уровнем кальция, триглицеридов после применения панкреотоксических препаратов, при почечной недостаточности. Но самая частая причина — это, безусловно, прием алкоголя. Употребляемой дозе алкоголя редко придается значение, если она не выходит за рамки «приемлемой». К сожалению, в современном обществе две бутылки пива в день считаются чуть ли не нормой. Однако для организма, в частности для поджелудочной железы, это может явиться токсической дозой, вызывающей развитие воспалительных изменений [2].

Влияние алкоголя на ПЖ изучается давно. Еще в 1984 г. группой ученых после проведенных исследований сделан вывод, что алкоголь приводит к жировой дистрофии железы, повышению вязкости панкреатического секрета и прогрессирующему фиброзу [3]. Через два года еще одна группа ученых попыталась объяснить повышение вязкости панкреатического секрета и пришла к заключению, что при приеме алкоголя возникают белковые пробки в протоках, кальцификаты, что может вызвать обструкцию протока. Нарушается не только проходимость протоковой системы, но и состав панкреатического сока, что ведет к развитию воспалительных изменений и фиброза [4, 5] (рис. 3).

Известны и опосредованные механизмы действия алкоголя через стимуляцию секреции холецистокинина в ДПК, который увеличивает образование ферментов, однако продукция бикарбонатов и объем панкреатического секрета при этом остаются неизменными. Это делает секрет более вязким, повышает риск внутрипротоковой активации ферментов, способствует формированию так называемых белковых пробок, которые могут адсорбировать ионы кальция. В результате нарушения оттока секрета и формируются протоковые камни (рис. 4).

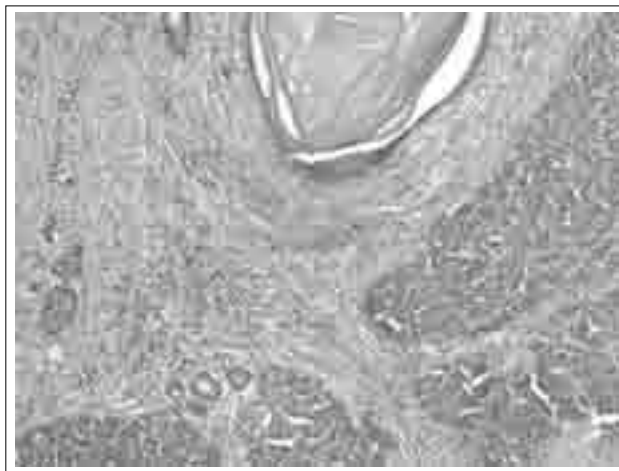


Рис. 3. Гистологическая картина хронического панкреатита: выраженная потеря ацинусов, фиброз, деформация протоков, воспалительная инфильтрация (окраска гематоксилином и эозином) — фото предоставлено профессором А.С. Тertyчным



Рис. 4. Неравномерное расширение главного панкреатического протока с наличием конкрементов (изображение предоставлено кандидатом медицинских наук И.А. Соколиной)

В 1999 г., когда стало возможным изучение маркёров перекисного окисления липидов, был сделан вывод, что алкоголь, усиливая оксидативный стресс, стимулирует образование свободных радикалов и перекисное окисление липидов. В итоге нарушается нормальная секреция ПЖ, происходит внутриклеточная активация ферментов, запускаются механизмы воспаления и развития фиброза. Подъем давления в протоках желе-

зы и нарушение синтеза фосфолипидов может привести к повышению проницаемости клеточных мембран [6]. С другой стороны, угнетаются биоэнергетические процессы в самих клетках, тем самым уменьшается устойчивость последних к повреждающим действиям. Протоковая гипертензия может вызвать нарушение микроциркуляции. Эта совокупность факторов увеличивает вероятность аутолиза железы.

Купирование абдоминальной боли — одна из наиболее частых и сложных задач при хроническом панкреатите. На поздних стадиях заболевания необходимо выполнять ее параллельно с коррекцией функции поджелудочной железы и трофологического статуса. Назначение ферментных препаратов может иметь различные цели и разные критерии оценки адекватности терапии [7].

В физиологических условиях большое количество протеаз ПЖ в просвете двенадцатиперстной кишки быстро инактивирует релизинг-пептид холецистокинина в постпищеварительный период, что блокирует секрецию самого холецистокинина и в результате выключает продукцию ферментов железы. Снижение активности ферментов в просвете ДПК при панкреатите приводит к тому, что сохраняется больше релизинг-пептида и усиливается стимуляция секреции железы, вызывая ее повреждение. Поэтому нормализация активности ферментов в ДПК способствует созданию так называемого функционального покоя для ПЖ [8–10].

За последние 30 лет накоплен большой объем экспериментальных данных относительно того, что присутствие протеаз двенадцатиперстной кишки у животных тормозит выработку ферментов и создает ее функциональный покой [11–16]. Однако результаты клинических исследований эффективности терапии ферментными препаратами для купирования боли при панкреатите неоднозначны [17–21], вследствие чего рекомендации по применению пищеварительных ферментов для облегчения боли широкого распространения не получили. Если препарат используется как компонент лечения абдоминальной боли, то следует помнить, что он должен иметь высокую активность протеаз, быть защищенным от воздействия кислоты желудочного сока, высвобождаться уже в проксимальных отделах тонкой кишки [22]. Кроме того, не должен содержать желчных кислот.

По результатам одного из исследований эффективности ферментов у пациентов с хроническим панкреатитом был сделан вывод, что микрогранулированные препараты в капсулах высвобождаются в более дистальных отделах тонкой кишки и не могут выполнять предназначенную роль при лечении абдоминальной боли [23]. Мини-микросферические или микротаблетированные препараты (Пангрол®) созданы в большин-

стве своем с целью коррекции внешнесекреторной недостаточности железы и содержат высокие дозы панкреатина. Таблетированные формы (например Мезим-форте®) высвобождаются в верхних отделах тонкой кишки, что обеспечивает их участие в регуляции панкреатической секреции и увеличивает возможность уменьшения боли и снижения риска осложнений [24].

В 1998 г. Американская гастроэнтерологическая ассоциация в Рекомендациях по лечению хронического панкреатита с выраженными болями предлагала включить в комплекс лечебных мер таблетированные ферментные препараты и ингибиторы желудочной секреции для обеспечения необходимого функционального покоя в период обострения хронического панкреатита [25]. Таким образом, ферментные препараты могут быть показаны не только в качестве заместительной терапии, но и как дополнение комплексного лечения пациентов с сильными болями в животе.

Меры по купированию абдоминальной боли должны содержать несколько пунктов. Если обострение выраженное, то в течение некоторого времени необходимо вообще воздержаться от пищи [26]. Монотерапия с использованием ферментных препаратов недостаточно эффективна, однако как один из компонентов лечения они могут играть немаловажную роль [27]. В качестве дополнительной терапии рекомендуются ингибиторы протонной помпы. Безусловно, ни в одном из случаев не обойтись без спазмолитиков, а при недостаточности желаемых результатов — без назначения нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков, в отдельных случаях — опиатов или прегабалина.

Успех лечения каждого больного зависит от своевременного установления диагноза, исключения различных осложнений, обязательной работы с пациентом, информирования его о заболевании и возможных последствиях, создания мотивации на отказ от вредных привычек, на строгое соблюдение диеты на период обострения, объяснения цели терапии и режима приема препаратов. Врачу следует оценить состояние пациента и при необходимости проводить коррекцию экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности. Терапия должна включать ферментные препараты в правильно подобранных дозах и формах приема, спазмолитики или анальгетики, а также средства для создания функционального покоя поджелудочной железе.

Клинический случай

Пациент 53 лет поступил в клинику с жалобами на постоянные интенсивные опоясывающие боли на уровне эпигастральной области, кашицеобразный стул 2–3 раза в день и похудание на 5 кг за 6 мес. Курит в течение 30 лет по одной пачке в день, а также в последние пять лет еже-

дневно употребляет до полутора литров пива. Семейный анамнез не отягощен. Лекарственной терапии панкреотоксичными препаратами не получает. Считает себя больным с 2012 г., когда периодически стал отмечать боли в области эпигастрия, которые поначалу были неинтенсивными и носили эпизодический характер. Летом 2013 г. возник приступ сильных эпигастральных болей, сопровождающихся кашицеобразным стулом, что заставило обратиться к врачу. Были назначены ферменты и спазмолитики. На фоне терапии состояние улучшилось, частота эпизодов боли уменьшилась. Пациент продолжал ежедневно употреблять различные дозы алкоголя и курить. Осенью 2013 г. боли в эпигастрии участились, стали почти постоянными и сопровождалась кашицеобразным стулом 2–3 раза в день.

При обследовании получены следующие лабораторные данные: повысились показатели амилазы крови — полторы нормы, амилаза в моче — две нормы, онкомаркеры были в норме, в общем анализе кала — большое количество нейтрального жира. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости обнаружено увеличение поджелудочной железы (головка — 33 мм, тело — 15 мм, хвост — 23 мм). Контур нечеткий, паренхима повышенной эхогенности, неоднородная. Вирсунгов проток визуализируется на всем протяжении, ширина до 4 мм.

Предложена тактика лечения: в первую очередь — строгое соблюдение диеты (стол № 5), отказ от курения; назначены омепразол в дозе 20 мг 2 раза в день, спазмолитики внутривенно, ферментные препараты — Пангрол® 25000 ед. 3 раза в день на основные приемы пищи, а также Мезим форте® 10000 3 раза в день на промежуточные приемы и адсорбенты. В результате терапии удалось добиться существенного стихания боли и нормализации показателей копрограммы. Однако прекращение похудения и постепенное восстановление исходной массы тела достигнуто после повышения дозы пищеварительных ферментов до 25000 ед. 6 раз в день.

Таким образом, главными постулатами при лечении больных хроническим панкреатитом являются:

- определение факторов риска;
- соблюдение диеты, отказ от вредных привычек;
- оценка трофологического статуса, коррекция нарушений;
- купирование абдоминальной боли;
- контроль за адекватностью дозы ферментных препаратов;
- оценка риска развития рака поджелудочной железы;
- выбор тактики амбулаторного наблюдения.

На вопросы отвечает академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин

Если есть бактериальное осложнение панкреатита, какие антибиотики лучше использовать и какие средства применять для купирования болевого синдрома?

— Антибиотики назначают лишь при деструктивной и геморрагической формах панкреатита. Деструкция, некроз ткани поджелудочной железы, является прямой угрозой инфицирования, поэтому антибиотики показаны только при этой тяжелой форме. При отсутствии деструктивной формы панкреатита антибиотики не рекомендуются.

Для лечения панкреатита применяются обезболивающие препараты, полиферментная заместительная терапия. Очень важно следить за обеспеченностью таких пациентов жидкостью, потому что из-за боли они прекращают не только есть, но и пить, в результате возможно развитие очень выраженного обезвоживания. Обезвоживание недопустимо, поэтому надо обязательно поддерживать водоминеральный баланс, использовать физиологический раствор, контролировать количество минералов, в частности натрия и калия.

Обезболивающую терапию надо начинать с парацетамола и щадящего режима питания или полного отказа от него, либо с резкого сужения рациона, затем применять спазмолитики, продолжать прием парацетамола. В случае наличия депрессивного состояния, особенно при хроническом панкреатите, целесообразно назначать препараты психотропного действия. Такая комбинация очень часто дает хороший эффект.

Необходимо ли при диспансеризации информированное согласие пациента, в котором он обязуется выполнять рекомендации по коррекции поведенческих привычек?

— Нет, согласие не нужно. Основной контингент больных панкреатитом — это лица, злоупотребляющие алкоголем, и заставить их выполнять какие-то предписания очень сложно. В этом случае важна роль семьи.

Можно ли разрешить больному прием бокала шампанского по праздникам и рекомендовать ферментные препараты?

— Этот вопрос задается очень часто. Надо сказать следующее. После бокала шампанского у пациента улучшается настроение и снижается степень контроля. За первым бокалом появляется потребность выпить второй, а после второго хочется принять что-нибудь покрепче, поэтому в случае тяжелого панкреатита, когда роль алкоголя очевидна, необходим полный отказ от него. Это требование нужно ставить очень жестко

и говорить пациенту: «Если вы продолжите вести такой образ жизни, то гарантировать долгую жизнь вам никто не сможет. Риск того, что вы умрете от осложнений, очень высок».

Важно ли, в каком отделе желудочно-кишечного тракта происходит высвобождение ферментов? Определяется ли индивидуальный рН для решения вопроса о назначении конкретного ферментного препарата?

— Если бы пациентам при подборе терапии измеряли интрадуоденальный рН, такой подход был бы идеальным. Но делать это можно только в академических целях. Если обнаружится, что после приема панкреатина и еды среда в двенадцатиперстной кишке все-таки закисляется на протяжении длительного времени, то тогда обязательно назначение ингибиторов протонной помпы.

Каковы особенности подбора дозы назначаемых препаратов?

— Подбор терапии — это длительный процесс взаимодействия врача и пациента. Предусматривается обязательный контроль внешнесекреторной недостаточности и оценка влияния назначаемой дозы не только на симптоматику, отражающую нарушение переваривания пищи, но и на трофологический статус. Самым очевидным признаком адекватности дозы является прекращение похудения и восстановление нормальной массы тела.

Обязательно также выявление сопутствующей патологии. Например, при возникновении синдрома избыточного бактериального роста показано его купирование коротким курсом антибиотиков. Больные хроническим панкреатитом в прошлом очень часто применяли антибиотики и на этом фоне у них нередко не распознается *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея, которую могут ошибочно расценивать как проявление экзокринной панкреатической недостаточности. Поэтому важно проводить исследование на токсины этого микроорганизма и назначать необходимое лечение.

Прокомментируйте, пожалуйста, ситуацию, когда хронический панкреатит сочетается с заболеваниями желчных путей и двенадцатиперстной кишки.

— Наличие желчнокаменной болезни — это основа формирования билиарного панкреатита, главное условие успеха при лечении которого — холецистэктомия. Убрали желчный пузырь, наполненный желчными камнями, — и поджелудочная железа приобретает функциональный покой.

Но важен дифференциальный диагноз. Не всегда боли в правом подреберье указывают на

патологию желчевыводящих путей. Необходимо исследовать двенадцатиперстную кишку, желудок, оценить состояние большого дуоденального сосочка, выходного отдела холедоха, панкреатического протока. При отсутствии холелитиаза, если у пациента выявлен лишь сладж желчного пузыря, диагноз билиарного панкреатита маловероятен. Если, тем не менее, есть веские основания подозревать вклад билиарной или дуоденальной патологии в генез заболевания поджелудочной железы, это следует соответствующим образом верифицировать. Наиболее адекватными методами диагностики у таких больных будет эндоскопическое ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная панкреатохолангиография. Выявление стеноза сфинктера Одди, аденом фатерова соска, врожденных аномалий развития протоковой системы (т. е. факторов развития обструктивного панкреатита) обычно хорошо поддается эндоскопическому лечению. Однако эффект таких процедур, как стентирование, баллонная дилатация может быть нестойким, в этом случае показано проведение оперативного лечения — хирургической декомпрессии.

Почему двенадцатиперстную кишку еще часто называют гипофизом желудочно-кишечного тракта?

— Рилизинг-пептиды, вырабатываемые эпителиальными клетками двенадцатиперстной кишки, стимулируют продукцию холецистокинина и секретина. Холецистокинин способствует выработке ферментов поджелудочной железой, секретин — жидкой части секрета и бикарбонатов. Если в период пищеварения в двенадцатиперстной кишке мало ферментов поджелудочной железы, панкреатина, рилизинг-пептиды не инактивируются, что приводит к усилению выработки холецистокинина и стимуляции функции железы.

Если же в двенадцатиперстной кишке много протеаз, рилизинг-пептиды быстро разрушаются, блокируется освобождение холецистокинина. Поэтому когда пациентам назначается панкреатин в разных формах, это ведет к повышению концентрации ферментов в верхних отделах тонкой кишки, что предотвращает избыточную стимуляцию панкреатической секреции и обеспечивает относительный функциональный покой поджелудочной железе.

Какие ферментные препараты решают проблему нарушения оттока панкреатического сока и желчи? Или эти препараты применяют при расстройстве секреторной деятельности?

— Ферментные препараты создают функциональный покой в том случае, если отток секрета из поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку не испытывает каких-то пре-

пятствий. Однако в результате формирования внутрипротоковых пробок и камней, при возникновении препятствий оттоку, развитию фиброза поджелудочной железы, повреждении протокового эпителия может происходить нарушение эвакуаторной функции. Протоки поджелудочной железы приобретают характерную форму «цепи озер»: расширение, сужение, расширение, сужение и т. д. Другой вариант: вследствие повреждения камнями протока, выходных отделов общего желчного протока или протока в зоне сфинктера фатерова соска развивается стенозирующий процесс. И первый вариант — четкообразная структура главного панкреатического протока, и блок в дистальном отделе поджелудочной железы приводят к постоянному повышению давления в ней.

В этой ситуации панкреатические ферменты, как и любые другие терапевтические мероприятия, будут неэффективны: такому пациенту требуется консультация опытных хирургов, целенаправленно занимающихся патологией поджелудочной железы.

Лечение возможно путем выполнения папиллосфинктеротомии, т. е. рассечения сфинктера и самого большого дуоденального сосочка, а также дренированием выхода желчи и панкреатических соков в двенадцатиперстную кишку. При наличии склерозирующих процессов в протоке поджелудочной железы может быть показана установка стента.

В случае неэффективности данной методики боль можно снять только путем рассечения главного панкреатического протока с последующим наложением соустья между поджелудочной железой и тощей кишкой. То есть накладывается панкреатоеюнальное соустье на всем протяжении панкреатического протока. В этом случае сок из *pancreas* непосредственно эвакуируется в кишку, и по существу желчный проток и выходной отдел желчного протока перестают испытывать повышенное давление.

Проводились сравнительные оценки хирургического лечения путем наложения панкреатоеюнального соустья и лечения с помощью установки стентов. Стенты оказывают выраженное действие в первый год, а наложение панкреатоеюнального соустья дает эффект в отдаленный период, и он более устойчивый.

Опыт показывает, что и у таких пациентов необходимо применять ферментные препараты, панкреатин в частности, поскольку механизм секреции, осуществляемой поджелудочной железой, и при папиллосфинктеротомии, и при установке стента в главный панкреатический проток, и при наложении панкреатоеюнального анастомоза остается тем же самым. Для создания покоя поджелудочной железе в этих случаях необходимо назначать Пангрол®.

Ваши рекомендации по применению антибиотиков при обострении хронического панкреатита?

— При хроническом панкреатите применять антибиотики не надо. Их назначают только при некротической форме заболевания, потому что есть угроза инфицирования зон некроза. Если хирурги не решаются или по каким-то причинам считают, что можно вести пациента консервативным путем, не удаляя некротические зоны, тогда антибиотики нужны.

Какова роль повышенного внутрибрюшного давления в развитии панкреатической боли?

— Метеоризм — классический пример повышенного внутрибрюшного давления. Боль в этом случае может быть вызвана раздутием кишки, кишечной коликой. Скорее всего, в этой ситуации «виновата» не столько поджелудочная железа, сколько состояние тонкой или толстой кишки. Повышенное внутрибрюшное давление нарушает эвакуаторную функцию желудка, появляются диспептические симптомы — симптом быстрого переполнения, срыгивание, возможна рвота. Это приводит к повышению давления в дистальных отделах кишки, что, в свою очередь, нарушает эвакуацию из проксимальных отделов с повышением давления в них и нарушением эвакуации желчи и соков поджелудочной железы.

Подавляющее большинство работ по исследованию возвратного торможения панкреатической секреции выполнено с акцентом на роль в этом торможении панкреатических протеаз и их зимогенов — трипсиногена, химотрипсиногена. Этот механизм необходим, чтобы предупредить внутриацинарную активацию трипсиногена?

— Совершенно верно. Более того, трипсиноген и химотрипсиноген абсолютно необходимы в активной форме в двенадцатиперстной кишке, с тем чтобы разрушить избыточное количество рилизинг-пептидов. Это очень важный механизм.

Есть ли особенности назначения заместительной терапии при раке поджелудочной железы? Почему Стив Джобс прожил целых 10 лет с таким диагнозом?

— Нельзя утверждать, что у Стива Джобса был классический рак поджелудочной железы — протоковая аденокарцинома. Скорее всего, у него была нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы. Такие новообразования нередко могут иметь относительно доброкачественное течение, отличаются медленным ростом и поздним метастазированием.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т.* Горизонты клинической гастроэнтерологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1993; 13(1):6-12.
1. *Ivashkin V.T.* Horizons of clinical gastroenterology. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 1993; 13(1):6-12.
2. *Lankisch P.G., Seidensticker F., Lohr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W.* The course of pain is the same in alcohol- and nonalcohol-induced chronic pancreatitis. *Pancreas* 1995; 10(4):338-41.
3. *Noronha M., Bordalo O., Dreiling D.A.* Alcohol and the pancreas. II. Pancreatic morphology of advanced alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1981; 76(2):120-4.
4. *Agrawal P., Vaiphei K.* Histomorphological features of pancreas and liver in chronic alcoholics — an analytical study in 390 autopsy cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2014; 57(1):2-8.
5. *Ali S.Z., Erozan Y.S., Hruban R.H.* Atlas of pancreatic cytopathology with histopathologic correlations: Demos Medical Publishing, 2009. 210 p.
6. *Guyan P.M., Uden S., Braganza J.M.* Heightened free radical activity in pancreatitis. *Free Radical Biol Med* 1990; 8(4):347-54.
7. *Охлобыстин А.В., Ивашкин В.Т.* Алгоритмы ведения больных острым и хроническим панкреатитом. *Consilium-Medicum* 2000; 2(7):18-23.
7. *Okhlobystin A.V., Ivashkin V.T.* Algorithms of management of patients with acute and chronic pancreatitis. *Consilium-Medicum* 2000; 2(7):18-23.
8. *Folsch U.R., Cantor P., Wilms H.M., Schafmayer A., Becker H.D., Creutzfeldt W.* Role of cholecystokinin in the negative feedback control of pancreatic enzyme secretion in conscious rats. *Gastroenterology* 1987; 92(2):449-58.
9. *Han J.S.* Cholecystokinin octapeptide (CCK-8): a negative feedback control mechanism for opioid analgesia. *Prog Brain Res* 1995; 105:263-71.
10. *Owyang C.* Negative feedback control of exocrine pancreatic secretion: role of cholecystokinin and cholinergic pathway. *J Nutr* 1994; 124(Suppl. 8):1321-6.
11. *Snook J.T.* Dietary regulation of pancreatic enzyme synthesis, secretion and inactivation in the rat. *J Nutr* 1965; 87(3):297-305.
12. *Green G.M., Lyman R.L.* Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion as a mechanism for trypsin inhibitor-induced hypersecretion in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972; 140(1):6-12.
13. *De Jong A.J., Jansen J.B., Lamers C.B.* Role of cholecystokinin in the regulation of pancreatic enzyme secretion in the rat. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990; 178:99-105.
14. *Layer P.* Intestinal regulation of pancreatic enzyme secretion: stimulatory and inhibitory mechanisms. *Z Gastroenterol* 1992; 30(7):495-7.
15. *Spannagel A.W., Green G.M.* Role of intraluminal nutrients in feedback regulation of pancreatic enzyme secretion. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 713:424-6.
16. *Bragado M.J., Tashiro M., Williams J.A.* Regulation of the initiation of pancreatic digestive enzyme protein synthesis by cholecystokinin in rat pancreas *in vivo*. *Gastroenterology* 2000; 119(6):1731-9.
17. *Zubarik R., Ganguly E.* The rosemont criteria can predict the pain response to pancreatic enzyme supplementation in patients with suspected chronic pancreatitis undergoing endoscopic ultrasoun. *Gut Liver* 2011; 5(4):521-6.
18. *Isaksson G., Ihse I.* Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28(2):97-102.
19. *Ihse I., Permerth J.* Enzyme therapy and pancreatic pain. *Acta Chir Scand* 1990; 156(4):281-3.
20. *Brown A., Hughes M., Tenner S., Banks P.A.* Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(11):2032-5.
21. *Adler G.* Enzyme substitution in the treatment of pain in chronic pancreatitis. Significance of feedback regulation in pancreatic secretion. *Dtsch Med Wochenschr* 1988; 113(26):1075-9.
22. *Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Баярмаа Н.* Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых антеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите. *Клин перспективы гастроэнтерол гепатол* 2001; 5:15-9.
22. *Ivashkin V.T., Okhlobystin A.V., Bayarmaa N.* Efficacy of enteric coated microcapsulated enzymes at chronic pancreatitis. *Klin perspektivy gastro enterol gepatol* 2001; 5:15-9.
23. *Kuhnelt P., Mundlos S., Adler G.* Effect of pellet size of a pancreas enzyme preparation on duodenal lipolytic activity. *Z Gastroenterol* 1991; 29(9):417-21.
24. *Stead R.J., Skypala I., Hodson M.E.* Treatment of steatorrhea in cystic fibrosis: a comparison of enteric-coated microspheres of pancreatin versus non-enteric-coated pancreatin and adjuvant cimetidine. *Aliment Pharmacol Ther* 1988; 2(6):471-82.
25. *Warshaw A.L., Banks P. A., Fernandez-Del Castillo C.* AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115(3):765-76.
26. *Ивашкин В.Т., Шевченко В.П.* Питание при болезнях органов пищеварения. *Воен-мед журн* 2006; 327(1):54.
26. *Ivashkin V.T., Shevchenko V.P.* Nutrition at digestive diseases. *Voyen.-med zhurn* 2006; 327(1):54.
27. *Шифрин О.С., Ивашкин В.Т.* Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита. *Клин перспективы гастроэнтерол гепатол* 2009; 3:3-8.
27. *Shifrin O.S., Ivashkin V.T.* The role of enzyme preparations at treatment of pain-predominant form of chronic pancreatitis. *Klin perspektivy gastroenterol gepatol* 2009; 3:3-8.

Пищеварение при грудном вскармливании детей (Энзимологические акценты)

Г.Ф. Коротко

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Российская Федерация

Infants' digestion at breast feeding (enzymological viewpoints)

G.F. Korot'ko

Federal state-funded healthcare institution Regional hospital N 2, Ministry of Healthcare of Krasnodar region, Krasnodar, the Russian Federation

Цель обзора. Охарактеризовать возможности аутолитического индуцированного пищеварения в динамике молочного вскармливания ребенка.

Основные положения. На этапе молочного вскармливания ребенка гидролиз нутриентов молока в естественных условиях обеспечивается ферментами молока, секретов пищеварительных желез и секреторных эпителиоцитов кишечника по типу аутолитического индуцированного пищеварения с последующим включением и повышением значимости собственного пищеварения. Характерная динамика ферментативных активностей грудного молока в ходе однолетней лактации определена гидролитическим потенциалом пищеварительного тракта ребенка.

Ключевые слова: типы пищеварения, молочное вскармливание ребенка, грудное молоко, ферменты, аутолитическое пищеварение.

The aim of review. To characterize features of autolysis-induced digestion dynamics at breast feeding of infants.

Key points. At child breast milk nutrients are hydrolysed in natural conditions by milk enzymes, secretions of digestive glands and secretory intestinal epithelial cells as autolytic-induced digestion with subsequent addition and advance of autologous digestion. Characteristic features of human milk enzyme activity during one-year lactation are adjusted to hydrolytic potential of infant's digestive system.

Key words: types of digestion, breast feeding, human milk, enzymes, autolytic digestion

Типы питания и пищеварения

В разные периоды индивидуального развития человека эмбрион, плод, ребенок и взрослый в зависимости от носителя питательных веществ последовательно и сочетанно имеют типы питания, названные И.А. Аршавским [6, 7] гистотрофным (гистотрофия), амниотрофным (амниотрофия), лактотрофным (лактотрофия) и дефинитивным. Гистотрофия, длящаяся 8–10 недель, состоит в питании эмбриона за счет запасов цитоплазмы яйцеклетки, затем — секретов слизистой обо-

лочка матки и материала желточного мешка, т. е. веществ, созданных эмбрионом тканей с использованием их же гидролитических ферментов.

В дальнейшем с образованием плаценты плод переходит на гемотрофию, и начинается фетальный период развития, длящийся до конца внутриутробного (антенатального) развития организма. Его питание обеспечивается транспортом питательных веществ из крови будущей матери к плоду через плаценту. Плацента выполняет не

Коротко Геннадий Феодосиевич — доктор биологических наук, профессор, научный консультант ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2». Контактная информация: korotko@rambler.ru; 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6, корп. 2.

Korot'ko Gennadii F — Ph.D. (biology), professor, scientific consultant of SBIHC «Krai clinic hospital N 2». Contact information: korotko@rambler.ru; 350012, Krasnodar, Krasnii Partizan street, 6, bld. 2

только транспортную, но и трофогенную роль, синтезируя и гидролизую ряд нутриентов, которые усваиваются плодом.

С 16–20 недель беременности начинается деятельность органов пищеварения плода и совместно с гемотрофным трансплацентарным питанием функционирует амниотрофное. Оно состоит в активном транспорте околоплодных вод (амниотической жидкости) в *желудочно-кишечный тракт* (ЖКТ) плода, откуда многие их компоненты всасываются, а некоторые нутриенты предварительно перевариваются гидролазами секретов желез и кишечных эпителиоцитов ЖКТ плода и околоплодных вод.

В связи с этим напомним, что в зависимости от происхождения гидролитических ферментов пищеварение принято делить на собственное, аутолитическое и симбионтное. Собственное пищеварение осуществляется ферментами пищеварительного тракта (секретов желез и кишечных эпителиоцитов), аутолитическое — ферментами принятой пищи, симбионтное — ферментами симбионтной микрофлоры ЖКТ [40, 41]. Согласно данной классификации, амниотрофное питание реализуется посредством аутолитического пищеварения ферментами амниотической жидкости и собственного, еще недостаточного (в зависимости от срока гестации) пищеварения [24, 28]. А.М. Уголев [43] выделил подтип — индуцированное аутолитическое пищеварение, которое состоит в индукции ферментного аутолиза факторами пищеварительного тракта, в котором активируются ферменты принятой пищи, при этом сделав акцент на рН содержимого ЖКТ в роли индуктора аутолиза нутриентов принятой пищи. «Таким образом, организм-ассимилятор индуцирует расщепление структур пищевого объекта его собственными ферментами, активируя последние и создавая для них оптимальные условия среды, в том числе рН» [41, с. 123]. Индуцированное аутолитическое пищеварение может реализовать амниотрофное питание плода во второй половине беременности [7, 15, 19, 28].

Еще одно напоминание: пищеварение в зависимости от его локализации делится на внутриклеточное и внеклеточное, в последнем различаются полостное (или дистантное), происходящее в полостях ЖКТ, и пристеночное (или контактное), происходящее в «слизистых наложениях» [11], гликокаликсе и на мембранах микроворсинок энтероцитов тонкой кишки [41]. В амниотрофном питании аутолитическое индуцированное пищеварение может происходить по типу полостного и пристеночного, внеклеточного и внутриклеточного.

Состав околоплодных вод, их пластическая и энергетическая ценность не велики для обеспечения запросов всего макроорганизма. Это объясняет факт нормальной массы тела новорож-

денных с атрезией ротового отверстия и пищевода, с отсутствием заглатывания околоплодных вод у плодов-анэнцефалов, но при наличии у них атрофии структур ЖКТ [7]. Мы акцентируем внимание на том, что основным физиологическим назначением амниотрофии является обеспечение морфофункционального развития структур кишечной стенки ЖКТ плода, в большей мере эпителиоцитов его слизистой оболочки, по типу апикальной (а не только базолатеральной через кровотоки) трофики, которая экспериментально обоснована в дыхании энтероцитов [41]. Это необходимо для подготовки и реализации последующего молочного вскармливания младенца, его лактотрофии с использованием аутолитического и собственного пищеварения. С участием апикальной трофики эпителиоцитов и внутриклеточного пищеварения обеспечивается возможность их участия не только в собственно пищеварительном процессе, но и в формировании регуляторной паракринной и нейроэндокринной функции эпителиоцитов ЖКТ [37, 44].

Гидролазы грудного молока в период молочного вскармливания ребенка

Естественное вскармливание ребенка грудным материнским молоком — чрезвычайно важный период его жизни. Только оно может обеспечить растущий организм необходимыми пластическими, энергетическими, биологически активными и иммунозащитными веществами в условиях еще недостаточно сформированного пищеварительного аппарата [10, 21, 39, 49, 61].

Молочное питание — промежуточный период между предшествующим антенатальным гемо- и амниотрофным питанием плода и последующим дефинитивным питанием ребенка. Раннее лишение младенца материнского молока — это стресс, трагедия, которая не может в полной мере компенсироваться искусственным вскармливанием. Последствия такого неадекватного вскармливания пролонгированы и могут быть пожизненными не только трофическими, но и социальными проблемами [7, 8, 14, 23, 51]. Однако при объективных причинах исключения или раннего прекращения и недостаточности грудного вскармливания для его замещения необходимо использование молочных смесей, максимально приближенных к свойствам грудного молока и соответствующих как продукт питания функциональным возможностям системы пищеварения ребенка [4, 22, 39, 45, 49].

Молоко — продукт грудных молочных желез кормящей женщины. Количество молока от начала лактации увеличивается, достигая максимума к 8–9-й неделям, и далее остается относительно постоянным (1,0–1,5 л в сутки). Обычно к концу первого года жизни вскармливаемого ребенка лактация снижается и прекращается после отнятия его от груди.

Таблица 1

Содержание ферментов в молозиве родильниц [20] в первую неделю лактации ($M \pm m$)

День лактации	Пепсиноген, тир. ед./мл	Трипсиноген, миллиед./мл	Антитрипсин, миллиед./мл
1	51,6±6,4	4,0±1,2	2,9±0,7
3	45,7±4,1	0,8±0,2	1,3±0,6
6	31,6±2,7	1,3±0,3	1,5±0,5

Таблица 2

Ферментативная активность грудного молока по месяцам (1–12) лактации женщин ($M \pm m$)

Месяц лактации	Пепсиноген, тир. ед./мл	Амилаза, ед./мл	Липаза, ед./мл
1	21,0±1,2	98,1±6,5	3,4±0,2
2	19,2±1,2	86,1±5,1	3,4±0,2
3	18,6±1,0	83,4±4,1	3,4±0,2
4	24,3±1,5	70,9±5,5	3,0±0,2
5	19,4±1,3	62,4 ±3,1	4,1±0,2
6	18,8±0,9	62,3±3,1	4,1±0,2
7	20,7±1,2	62,1 ±2,9	3,3±0,2
8	18,0±0,8	54,8±3,1	3,3±0,1
9	15,0±0,7	55,6±3,6	3,3±0,1
10	10,0±0,5	45,2±2,6	3,2±0,1
11	10,7±0,6	39,8±2,6	3,0±0,1
12	7,8±0,8	26,1±0,5	2,4±0,1

Примечание. Методы определения: трипсиноген и ингибитор трипсина по методу Эрлангенра в модификации В.А. Шатерникова [50], субстрат — бензол-D₁-аргининпаранитроанилид; пепсиноген — модифицированный метод В.Ж. Hirschowitz [60], субстрат — сухая плазма крови; амилаза — амилаклатический метод В.В. Smith. J.H. Roe [42], субстрат — растворимый крахмал; липаза — модифицированный трибутиразный метод в модификации Ф.А. Абдуллаева [2].

В первые дни после родов грудные молочные железы выделяют густую, вязкую жидкость — молозиво. Оно существенно отличается от зрелого молока последующих сроков лактации большим содержанием белка (до 5–6%, в том числе казеина, глобулина, альбумина), незаменимых аминокислот и солей, меньшим содержанием углеводов, жиров и другими свойствами. Со 2–3-го дней молозиво переходит в молозивное молоко, с 4–5-го — в переходное, с 2–3-й недель — в зрелое молоко. Эти сроки условны и зависят от многих причин. Зрелое молоко имеет белки с 100%-ной биологической ценностью, содержит большое число аминокислот. Высокую усвояемость имеют жиры молока, содержащие более 10 жирных кислот. Основным углеводом является лактоза (до 7,0–7,5%).

Возможность аутолитического пищеварения при естественном молочном вскармливании ребенка определяется уровнем в грудном молоке нескольких гидролитических ферментов. Их содержание особенно велико в молозиве и быстро снижается от 1-го к 5-му дню лактации [19]. Это ярко проявляется по зимогенным протеиназам и антитрипсину (табл. 1).

Заметим, что антитрипсины молока выполняют защитную роль в отношении протеолиза ткани

молочной железы лейкоцитарными и лизосомальными протеазами, белков (в том числе иммуноглобулинов молока) и ферментов [53, 58, 59]. Такую же динамику имеет содержание в молоке белков. Нами в течение года наблюдалась группа кормящих грудью матерей и отмечена общая закономерность — снижение содержания гидролаз в молоке по месяцам лактации (табл. 2).

Среди обследованных женщин ($n=62$) в возрасте от 19 до 40 лет возрастных различий содержания в молоке пепсиногена, амилазы и липазы не отмечено, но таковые наблюдались в потенциальной триптической активности на протяжении пяти месяцев лактации (табл. 3).

Традиционно внимание педиатров привлекает высокая липолитическая активность молока [5, 18, 20, 33, 34, 49, 53–55, 57]. Это связано с ее полипотентностью, высокой энергетической и пластической ценностью липидов, а также с низкой ферментовыделительной деятельностью поджелудочной железы, липаза секрета которой имеет ведущее значение в липолизе ЖКТ [26]. При этом жиры молока эмульгированы, что важно для их ферментного гидролиза [3, 12, 15, 39, 49, 61, 65].

Согласно средним данным (см. табл. 2), липолитическая активность в последний учтенный

Таблица 3
Содержание трипсиногена (миллиед./мл)
в грудном молоке в 1–5-й месяцы лактации
($M \pm m$)

Месяц лактации	Возраст обследованных женщин		
	19–25 лет	26–30 лет	31–40 лет
1	9,3±1,6	7,0±2,9	4,9±2,3
2	6,9±1,3	5,5±1,4	4,1±1,3
3	5,3±0,9	4,0±1,3	2,1±1,2
4	4,4±0,6	2,5±2,1	1,3±1,0
5	2,4±0,6	1,4±0,7	0,4±0,3

нами месяц лактации ниже, чем в ее первый месяц, всего в 1,4 раза, тогда как содержание трипсиногена снизилось в 3,75 раза, пепсиногена — в 2,7 раза. Указанные активности нарастают в желудке ребенка. В связи с этим вновь обратимся к индуцированному аутолизу нутриентов в полости ЖКТ, о возможности которого А.М. Уголев писал: «Некоторое значение в гидролизе пищевых веществ в желудочно-кишечном тракте новорожденных детей могут иметь гидролитические ферменты материнского молока» [41, с. 120].

В отношении липолитической активности молока женщин это тем более важно, так как постулируется, что липаза молока гидролизует до 50% его триглицеридов в широком диапазоне pH (5,2–9,8) [53]. Заметим, что липолиз в желудке осуществляется не только липазой молока, но и липазами слюны и желудочного сока, содержание которых в этих секретах у детей грудного возраста выше, чем у взрослых людей [9, 29]. Это имеет существенное значение в реализации липолиза у детей, когда еще весьма низка секреция панкреатической липазы.

Липаза грудного молока не теряет активности в желудке, наоборот, его липаза оптимизирует липолитическую активность липазы молока [58] и осуществляет липолиз в двенадцатиперстной кишке, где активируется солями желчных кислот. Они же предохраняют липазу от переваривания трипсином и химотрипсином.

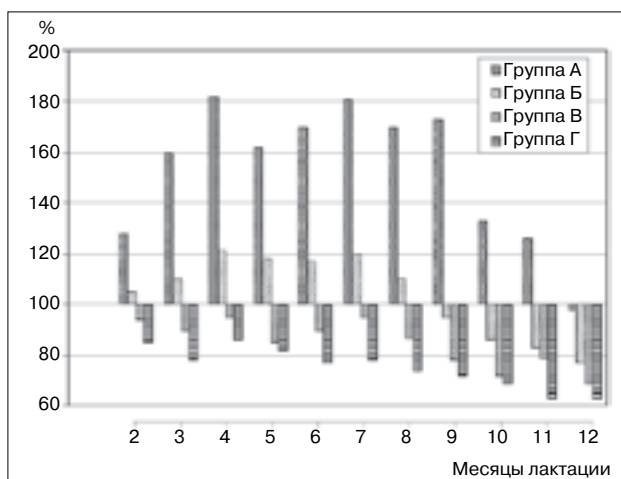
Показано, что липаза молока производит наиболее полный гидролиз его триглицеридов (в отличие от желудочной и панкреатических липаз [53]). Это вносит заметный вклад в почти полную (85–95%) абсорбцию жиров материнского молока и может быть примером реализации индуцированного аутолиполиза. Липолиз до подвздошной кишки ребенка важен и потому, что в ней совершается основной пристеночный гидролиз дипептидов [15, 31, 44], а дипептидазная активность кишки снижается в присутствии триглицеридов [41]. Следовательно, докишечный липолиз триглицеридов грудного молока, в том числе его липазами, играет важную роль в реали-

зации полисубстратного пищеварительного конвейера при молочном вскармливании ребенка.

Обращает внимание вариабельность содержания в молоке гидролитических ферментов и зимогенов, причиной чему, как показано нами [27, 28], являются многие факторы, в разной мере значимые для разных гидролаз. Но зависимость динамики содержания последних по срокам лактации велика, как было установлено, в первый месяц лактации.

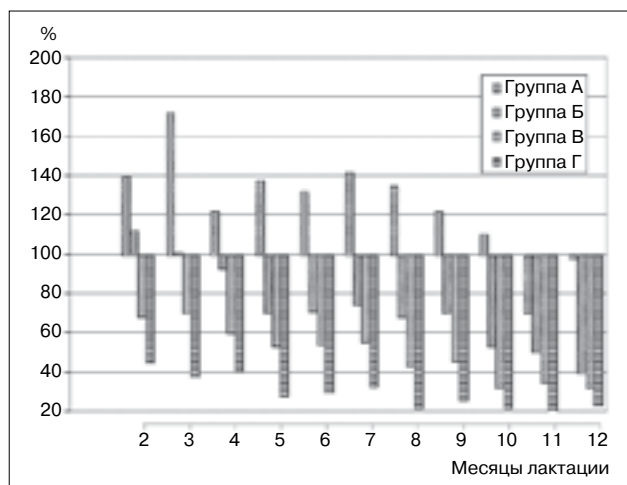
Наблюдавшиеся лактирующие кормящие матери ($n=62$) были разделены на 4 группы (А, Б, В, Г) в зависимости от ферментативной активности молока в первый месяц лактации. У женщин *группы А* содержание пепсиногена в молоке до 10 тир. ед./мл в первый месяц лактации в последующие месяцы нарастало почти двукратно, снижаясь затем только с 10-го месяца. У женщин *группы Б* с более высоким начальным содержанием пепсиногена в молоке (11–20 тир. ед./мл) оно нарастало менее существенно до 7-го месяца лактации, затем уменьшалось до 70–80% от исходной величины. У женщин *групп В и Г*, имевших изначально высокое содержание в молоке пепсиногена, происходило его медленное снижение до 60–65% от исходного уровня уже со 2-го месяца лактации (рис. 1).

Та же закономерность отмечена в динамике амилолитической активности (рис. 2). Амилаза молока важна при смешанном вскармливании ребенка, гидролизую полисахариды прикорма. Фермент имеет оптимум pH от 4,5 до 7,5, относительно устойчив при pH 3, что сохраняет его активность в желудочном пищеварении, а от гидролиза амилазы пепсином сдерживается белками молока [58].



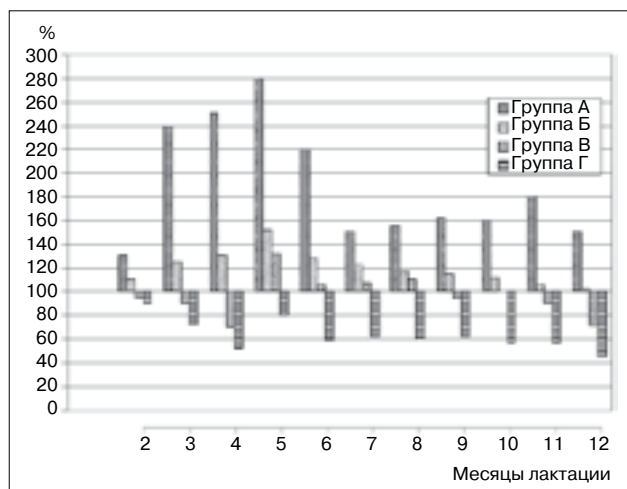
Группы: А — 8 чел. (до 10 тир. ед./мл); Б — 23 чел. (11–20 тир. ед./мл); В — 20 чел. (21–30 тир. ед./мл); Г — 11 чел. (31 тир. ед./мл и выше)

Рис. 1. Динамика содержания пепсиногена в молоке обследованных женщин по месяцам лактации (в % к первому месяцу)



Группы: А — 10 чел. (0–2,0 ед./мл); Б — 18 чел. (2,1–3,0 ед./мл); В — 18 чел. (3,1–4,0 ед./мл); Г — 16 чел. (4,1 ед./мл и выше)

Рис. 2. Содержание амилазы в молоке обследованных женщин по месяцам лактации (в % к первому месяцу)



Группы: А — 14 чел. (0–60 ед./мл); Б — 20 чел. (61–100 ед./мл); В — 22 чел. (101–180 ед./мл); Г — 6 чел. (181 ед./мл и выше)

Рис. 3. Содержание липазы в молоке обследованных женщин по месяцам лактации (в % к первому месяцу)

Характерно более медленное снижение липолитической активности молока (рис. 3). Она, видимо, наиболее физиологически актуальна (о чем упомянуто выше), так как достаточно длительное время удерживалась на повышенном уровне у большинства лактирующих и кормящих грудью женщин.

Аналогичная обработка цифровых данных (в процентах) по триптической и антитриптической активностям молока не представлялась возможной из-за весьма больших их индивидуальных отличий (на один и два порядка). Общая закономерность — снижение по срокам лактации не только триптической (см. табл. 3), но и анти-

триптической активности, если она изначально достаточно велика. Впрочем, в ранние сроки лактации триптическая и антитриптическая активности связаны прямой зависимостью.

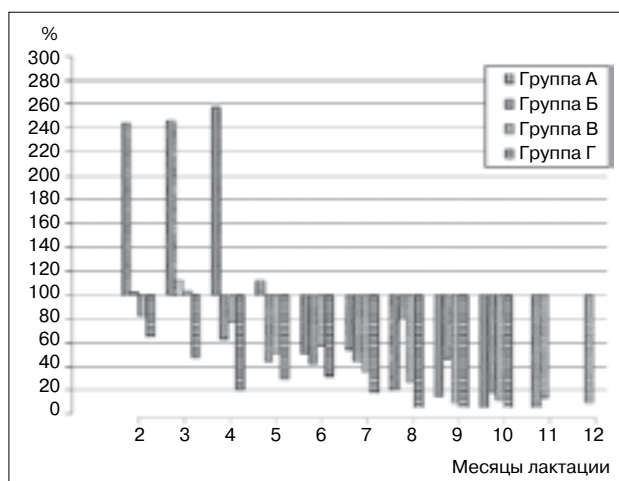
Две зимогенные протеиназы — пепсиноген и трипсиноген функционально едины в гидролизе белков молока в пищеварительном конвейере. Поэтому прослеживается обратная зависимость при учете их за годовой период лактации по группам женщин с разным содержанием в молоке трипсиногена (табл. 4).

Таблица 4

Среднее содержание трипсиногена (миллиед./мл) и пепсиногена (тир. ед./мл) по четырем группам женщин за годовой период лактации ($M \pm m$)

Группа женщин	Трипсиноген	Пепсиноген
А	0,25±0,02	18,0±0,1
Б	0,40±0,02	17,0±0,7
В	2,50±0,40	16,0±0,5
Г	5,00±2,40	15,0±0,4

Эта зависимость и сами величины не являются статистически достоверными содержания трипсиногена, что может найти объяснение в наличии пептидазных активностей тонкой кишки в пренатальный и постнатальный периоды индивидуального развития [15, 31], которые могут завершать начальный пептический (а не триптический) протеолиз. Но в первые месяцы лактации у женщин группы с очень низким содержанием в молоке пепсиногена (группа А) наблюдалось многократ-



Группы: А — 8 чел. (до 10 тир. ед./мл); Б — 23 чел. (11–20 тир. ед./мл); В — 20 чел. (21–30 тир. ед./мл); Г — 11 чел. (31 тир. ед./мл и выше)

Рис. 4. Динамика содержания трипсиногена в молоке обследованных женщин в группах, выделенных по уровню содержания пепсиногена по месяцам лактации (в % к первому месяцу)

ное (до 250%) повышение содержания в молоке трипсиногена (рис. 4). В этом можно усмотреть явление компенсаторного обеспечения аутопротеолиза при молочном вскармливании ребенка.

Выделение гидролаз молочными железами в течение однолктной лактации закономерно снижалось, однако при такой однонаправленности динамики прямая зависимость между содержанием в молоке разных ферментов различалась. Так, положительный коэффициент корреляции (r) между содержанием в молоке пепсиногена и липазы был равен $0,40 \pm 0,08$, пепсиногена и амилазы $0,78 \pm 0,38$, пепсиногена и трипсиногена $0,58 \pm 0,07$, липазы и трипсиногена $0,16 \pm 0,007$, амилазы и трипсиногена $0,84 \pm 0,03$. Это можно рассматривать как свидетельство общих и селективных механизмов формирования разных ферментативных активностей молока.

Ожидаемая прямая зависимость содержания в молоке соответствующих нутриентов и гидролизующих их ферментов в молозиве нами не отмечена. В зрелом молоке прямая связь между содержанием в нем общего белка и трипсиногена ($r=0,90 \pm 0,13$), общего белка и пепсиногена ($r=0,71 \pm 0,22$) высока. Однако это не может быть доказательством аутопротеолиза, так как ферменты входят в состав протеинов молока.

Содержание в молоке липазы и липидов не коррелировало, что находит объяснение в малой вариативности этих показателей и неактуальности такой связи для аутолиполиза из-за наличия липаз в слюне и желудочном соке младенцев. Амилолитическая активность молока не коррелировала с содержанием в нем суммарного количества углеводов (в основном лактозы). Этого для их аутолиза и не должно быть, поскольку амилаза гидролизует преимущественно полисахариды, а молоко содержит главным образом дисахариды [21, 38, 62, 64]. Кроме того, уже у плода достаточно значительна активность тонкокишечных дисахаридаз [31].

Доказано, что у плодов и грудных детей достаточно интенсивно происходит пристеночное и внутриклеточное тонкокишечное пищеварение [41]. С учетом доступности нутриентов молока для кишечных гидролаз их значимость в реализации пищеварительного конвейера и трофики кишечного эпителия высока. При этом через еще высокопроницаемую слизистую оболочку кишечника некоторое количество негидролизированных нутриентов, в том числе белков, из полости тонкой кишки переходит в системный кровоток [10, 32, 49, 56]. Последствия этого нивелируются почками, эпителий проксимальных канальцев нефронов которых обладает высокой протеолитической активностью в период молочного вскармливания млекопитающих [16, 17, 36].

В период молочного вскармливания ребенка его собственное пищеварение имеет первоначаль-

но низкие, но постепенно нарастающие возможности из-за малой секреторной активности главных пищеварительных желез: незначителен объем секреции желудочных и поджелудочной желез, в их секретах соответственно невелико содержание соляной кислоты, гидрокарбонатов и ферментов [1, 3, 18, 32, 39, 45]. При переводе младенца на смешанное и искусственное вскармливание многократно нарастают кислотовыделение желез желудка, его ферментовыделение, выделение панкреатических ферментов, изменяются их гидролитические свойства [47, 48], постепенно формируется собственное пищеварение, обеспечивающее пожизненное дефинитивное питание человека.

Происхождение гидролаз грудного молока

Молочные грудные железы формируют секрет посредством нескольких целлюлярных механизмов: экзоцитоз синтезированных лактоцитами продуктов (в том числе казеина, лактозы, липидов), двусторонний апикальный транспорт воды и электролитов, транцитоз (базолатеральный эндо- и апикальный экзоцитоз), двусторонний парацеллюлярный транспорт [59, 63]. Постулируется несколько механизмов происхождения гидролаз в молоке. *Во-первых*, синтез гидролаз секреторным эпителием грудных молочных желез — лактоцитами альвеол; *во-вторых*, это гидролазы лейкоцитов; *в-третьих*, рекреция путем транцитоза гидролаз и их зимогенов молочными железами из крови кормящей матери [19, 25, 35, 46]. Посредством транцитоза в состав молока включаются и другие крупномолекулярные вещества (глобулины, лактоферрин, факторы роста, олигосахариды, полинасыщенные жирные кислоты, гормоны и др.). Кстати, гидролазы в плазме крови адсорбированы ее белками [29]. Рекреторный механизм молочных желез и рекреция ферментов другими железами стали предметом наших многолетних исследований, позволивших заключить, что рекреция ферментов является свойством пищеварительных и непищеварительных желез [25].

Гидролитическая активность и содержание зимогенов протеаз в грудном молоке невелики. Тем не менее, амилолитическая активность молока в 3–4 раза выше, чем сыворотки крови, липолитическая активность — в 3–5 раз, содержание пепсиногена в молоке — в 2,0–2,5 раза ниже, чем в плазме крови. Вместе с тем ферментативные активности молока — реальный участник гидролиза нутриентов [25] по типу индуцированного аутолитического пищеварения [28].

Нами проведены эксперименты на лактирующих беспородных собаках. Мы исходили из того, что свидетельством рекреции фермента молочными железами является увеличение его содержания в молоке при повышении соответствующей ферментативной активности плазмы или сыворотки

крови, и, наоборот, рекреция фермента молочной железой уменьшается при снижении содержания фермента в крови [28].

Панкреатическая гиперферментемия у лактирующих собак вызывалась лигированием главного панкреатического протока. Животные тяжело перенесли операцию, но скудная лактация сохранялась. Отмечены начальное повышение и последующее снижение амилалитической активности плазмы крови и молока. Такая же динамика наблюдалась по их липолитической активности, обнаружена выраженная связь активности крови и молока ($r=0,74\pm 0,12$). В опытах на лактирующих собаках амилаземия вызывалась внутривенным введением панкреатической α -амилазы (5 мг в 10 мл физиологического раствора). В результате этого амилалитическая активность плазмы крови повышалась с 43–49 до 60–77 ед./мл, амилалитическая активность молока — с 32–49 до 60–74 ед./мл. Описанные результаты подтвердили ранее полученные данные другой лаборатории [13].

Внутривенное введение пепсиногена (5 мг в 10 мл физиологического раствора) через 30 и 60 мин вызвало двукратное повышение содержания пепсиногена в плазме крови, а через 2 ч — двукратное и длительное увеличение содержания пепсиногена в молоке [28].

Не отрицая гетерогенности происхождения гидролаз молока, можно заключить об участии в этом процессе и секреторной деятельности молочных желез, рекреции из крови ферментов, которые регулярно инкретируются glanduloцитами пищеварительных желез, резорбируются из их протоков и тонкой кишки [28]. Однако этот вопрос требует дальнейших экспериментальных и клинических исследований, являясь проблемой не только питания ребенка, но и взаимосвязи функций молочных желез и пищеварительного тракта человека. Такая связь многогранна, в частности, при сосании раздражением соска груди рефлекторно стимулируются посредством гипоталамо-гипофизарной системы лактация и отток молока из железы, секреция слюнных, желудоч-

ных и поджелудочной желез, моторика желудка и кишечника [12]. Эти влияния распространены на ферментовыделение пищеварительными железами, транспорт ферментов в лимфо- и кровоток [52]. Окситоцин стимулирует секрецию поджелудочной железы [30] и является миоликтиком клапанов ее протоковой системы, что повышает давление секрета в протоках и транспорт гидролаз из них в системный кровоток [26].

Заключение

В ранние сроки молочного вскармливания, когда секреторная деятельность пищеварительных желез, их ферментовыделение минимальны, доминирующим является аутолитическое пищеварение. Оно нарастает в индуцированном варианте, а затем со снижением ферментативных активностей молока все большую значимость в ЖКТ ребенка имеет собственное пищеварение.

Характерная динамика ферментативных активностей грудного молока в ходе однолетней лактации определена гидролитическим потенциалом соотношенных в онтогенезе аутолитического и собственного типов пищеварения ребенка.

Доказано, что при смешанном и искусственном вскармливании младенца грудного возраста нарастает секреторная, в том числе ферментовыделительная деятельность желез, изменяются свойства гидролаз их секретов [15, 32, 45, 47, 48]. Этим определяется возможность собственного пищеварения и готовность к эффективному пожизненному дефинитивному питанию ребенка, подростка, взрослого человека. По А.М. Уголеву: «В целом начальные стадии пищеварения следует характеризовать как комплексный процесс, состоящий из эффективной обработки пищевых структур ферментами организма-ассимилятора и механизма индуцированного аутолиза, изучение которого делает свои первые шаги» [41, с. 124]. Это в полной мере относится и к настоящему периоду развития научных представлений об онтогенезе пищеварения, оставаясь актуальным в теоретическом и прикладном отношении.

Список литературы

1. Аболенская А.В. (ред.). Система пищеварения здоровых детей. Горький: Волго-Вят. кн. изд-во, 1981. 143 с.
1. *Abolenskaya A.V.* (ed.). Digestive system of healthy children. Gorky: Volgo-Vyat. book. publ., 1981. 143 p.
2. Абдуллаев Ф.А. Модифицированный метод определения липолитической активности пищеварительных соков: Материалы Второй республиканской конференции по клинической биохимии. Ташкент, 1965. С. 45-8.
2. *Abdullayev F.A.* Modified method of assessment of lipolytic activity of digestive secretions: abstracts of the Second Republic conference on clinical biochemistry. Tashkent, 1965. P. 45-8.
3. Авдеева Т.Г., Рябухин Ю.В., Парменова Л.П., Крутикова Н.Ю. Детская гастроэнтерология: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 192 с.
3. *Avdeyeva T.G., Ryabukhin Yu.V., Parmenova L.P., Krutikova N.Yu.* Pediatric gastroenterology: Manual. M.: GEOTAR-Media, 2009. 192 p.
4. Адамкин Д.Х. Стратегия питания младенцев с очень низкой массой тела при рождении: Пер. с англ. / Под ред. Е.Н. Байбариной. М.: Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2013. 776 с.
4. *Adamkin D.H.* Nutritional management of the very low birthweight infant: English transl. / ed. E.N. Baybarina. M.: Ed. Group «GEOTAR-Media», 2013. 776 p.
5. Аршавский И.А. Липаза материнского молока и ее значение в связи с оценкой отрицательных сторон искусственного вскармливания. Педиатрия 1940; 4:11-3.
5. *Arshavsky I.A.* Human milk lipase and its value in relation to estimation of negative aspects of artificial feeding. Pediatrics 1940; 4:11-3.

6. Аршавский И.А. Очерки по возрастной физиологии. М.: Медицина, 1967. С. 88-96, 246-87.
6. Arshavsky I.A. Sketches on age-related physiology. M.: Meditsina, 1967. P. 88-96, 246-87.
7. Аршавский И.А., Немец М.П. О смене типов питания и пищеварения в онтогенезе. Успехи физиол. наук. 1996; 27(1):109-29.
7. Arshavsky I.A., Nemets M.P. Change of types of nutrition and digestion in ontogenesis. Uspekhi fiziol. nauk. 1996; 27(1):109-29.
8. Баранов А.И., Климанская Г.В., Римарчук Г.В. Детская гастроэнтерология. М., 2003. 1029 с.
8. Baranov A.I., Klimanskaya G.V., Rimarchuk G.V. Pediatric gastroenterology. M., 2003. 1029 p.
9. Брокерхоф Х., Дженесен Р. Липолитические ферменты: Пер. с англ. М.: Мир, 1978. 396 с.
9. Brockerhoff H., Jensen R. Lipolytic Enzymes: English transl. M.: Mir, 1978. 396 p.
10. Володин Н.Н. (гл. ред.). Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с.
10. Volodin N.N. (chief ed.). Neonatology. National manual. M.: GEOTAR-Media, 2007. 848 p.
11. Гальперин Ю.М., Лазарев П.И. Пищеварение и гомеостаз. М.: Наука, 1986. 304 с.
11. Galperin Yu.M., Lazarev P.I. Digestion and homeostasis. M.: Nauka, 1986. 304 p.
12. Грачев И.И., Галанцев В.П. Физиология лактации, общая и сравнительная: Руководство по физиологии. Л.: Наука, 1973. 590 с.
12. Grachev I.I., Galantsev V.P. Physiology of lactation, general and comparative: Manual on physiology. L.: Nauka, 1973. 590 p.
13. Дегтярев В., Дегтярева Т.В. Амилолитическая активность молока: Тез. докл. I конф. биохим. Ср. Азии, Казахстан. Ташкент, 1966. С. 128.
13. Degtyaryov V., Degtyareva T.V. Milk amylolytic activity: Abstr. I conf. biochem. Middle Asia, Kazakhstan. Tashkent, 1966. P. 128.
14. Денисов М.Ю. Практическая гастроэнтерология. 5-е изд., испр. М.: ЭликсКом, 2004. 368 с.
14. Denisov M.Yu. Practical gastroenterology. 5 ed., corr. M.: ElikKom, 2004. 368 p.
15. Закс М.Г., Никитин В.Н. Онтогенез пищеварительной функции. Возрастная физиология: Руководство по физиологии. Л.: Наука, 1975. С. 263-312.
15. Zaks M.G., Nikitin V.N. Ontogenesis of digestive function. Age-related physiology: Manual on physiology. L.: Nauka, 1975. P. 263-312.
16. Zufarov K.A. Новые данные о пищеварительно-всасывательных функциях кишки и почки у новорожденных. Ташкент: Медицина, 1978. 38 с.
16. Zufarov K.A. New data on digestive-absorptive functions of intestine and kidney in newborns. Tashkent: Meditsina, 1978. 38 p.
17. Zufarov K.A. Пищеварительная функция почки новорожденных. Ташкент: Медицина, 1987. 11 с.
17. Zufarov K.A. Digestive function of kidneys of newborns. Tashkent: Meditsina, 1987. 11 p.
18. Клиорин А.И. Некоторые возрастные особенности функций желудочно-кишечного тракта у детей: Справочник по детской диететике (ред. И.М. Воронцов, А.В. Мазурин). Л.: Медицина, 1977. С. 5-11.
18. Klierin A.I. Some age features of gastro-intestinal functions in children: Manual on pediatric dietetics (ed. I.M. Vorontsov, A.V. Mazurin). L.: Meditsina, 1977. P. 5-11.
19. Колодкина Е.В., Камакин Н.Ф. Гомеостаз инкретируемых ферментов у женщин при беременности и в период грудного вскармливания. Киров: Кировская ГМА, 2008. 156 с.
19. Kolodkina Ye.V., Kamakin N.F. Homeostasis of increted enzymes in women at pregnancy and breast feeding. Kirov: Kirov SMA, 2008. 156 p.
20. Колодкина Е.В., Камакин Н.Ф. Ферментный гомеостаз у женщин при беременности, в зависимости от срока и вида родоразрешения. Киров: Кировская ГМА, 2008. 111 с.
20. Kolodkina Ye.V., Kamakin N.F. Enzyme homeostasis in women at pregnancy, in relation to term and type of delivery. Kirov: Kirov SMA, 2008. 111 p.
21. Конь И.Я., Гмошинская М.В., Фатеева Е.М. Основы естественного вскармливания детей первого года жизни // Тутелян В.А., Конь И.Я. Детское питание: Руководство для врачей, 2009. Ч. II, гл. 1. С. 277-339.
21. Kon' I.Ya., Gmshinskaya M.V., Fateyeva Ye.M. Basics of natural feeding of infants // Tutelyan V.A., Kon' I.Ya. Pediatric nutrition: Manual for physicians, 2009. P. II, ch. 1. P. 277-339.
22. Конь И.Я., Сорвачева Т.Н. Классификация и характеристика видов заменителей женского молока // Тутелян В.А., Конь И.Я. Детское питание: Руководство для врачей, 2009. Ч. II, гл. 3. С. 375-90.
22. Kon' I.Ya., Sorvacheva T.N. Classification and the characteristic of human milk substitutes types // Tutelyan V.A., Kon' I.Ya. Pediatric nutrition: Manual for physicians, 2009. P. II, ch. 3. P. 375-90.
23. Корниенко Е.А., Шабалов Н.П., Эрман Л.В. Заболевания органов пищеварения. Детские болезни (ред. Н.П. Шабалов). 7-е изд., перераб. и доп. В 2-х т.: Т. 1. СПб: Питер, 2012. С. 627-839.
23. Korniyenko Ye.A., Shabalov N.P., Erman L.V. Digestive disease. Pediatric diseases (ed. N.P. Shabalov). 7 ed., corr. revised. 2 vol. set: vol. 1. SPb: Piter, 2012. P. 627-839.
24. Коротько Г.Ф. Физиология системы пищеварения. Краснодар: Изд-во ООО БК «Группа Б», 2009. 608 с.
24. Korot'ko G.F. Physiology of digestive system. Krasnodar: Publishing house LLC «Gruppa B», 2009. 608 p.
25. Коротько Г.Ф. Рециркуляция ферментов пищеварительных желез. Краснодар: Изд-во «ЭДВИ», 2011. 144 с.
25. Korot'ko G.F. Recirculation of digestive enzymes. Krasnodar: ed. «EDVI», 2011. 144 p.
26. Коротько Г.Ф. Секретция ферментов поджелудочной железой. Современная мед наука 2013; 3:6-22.
26. Korot'ko G.F. Secretion of pancreatic enzymes. Sovremennaya med. nauka, 2013; 3:6-22.
27. Коротько Г.Ф., Мирзакаримов У.М. О гидролазах грудного молока. Вестн интенсивной тер 2014; 5:75-80.
27. Korot'ko G.F., Mirzakarimov U.M. Hydrolases of breast milk. Vestn intensivnoy ter 2014; 5:75-80.
28. Коротько Г.Ф. Система пищеварения и типы питания в онтогенезе. Краснодар: «Традиция», 2014. 176 с.
28. Korot'ko G.F. Digestive system and types of nutrition in ontogenesis. Krasnodar: «Tradition», 2014. 176 p.
29. Коротько Г.Ф., Веприцкая Э.А. О механизмах стабилизации содержания в периферической крови гидролаз пищеварительных желез. Физиол журн СССР 1981; 67(2):274-81.
29. Korot'ko G.F., Vepritskaya E.A. Stabilization mechanisms of digestive gland hydrolase content in peripheral blood. Fiziol zhurn SSSR 1981; 67(2):274-81.
30. Коротько Г.Ф., Розин Д.Г. Влияние питуитрина и окситоцина на внешнесекреторную деятельность поджелудочной железы. Мед журн Узб 1976; 2:34-8.
30. Korot'ko G.F., Rozin D.G. Effect of pituitrin and oxytocin on pancreatic exocrine activity. Med zhurn Uzb 1976; 2:34-8.
31. Кулик В.П., Шалыгина Н.Б. Морфология тонкой кишки: Руководство по физиологии. Л.: Наука, 1977. С. 5-81.
31. Kulik V.P., Shalygina N.B. Morphology of the small intestine: Manual on physiology. L.: Nauka, 1977. P. 5-81.
32. Мазурин А.В. (ред.). Болезни органов пищеварения у детей: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1984. 655 с.
32. Mazurin A.V. (ed.). Digestive diseases at pediatrics: Manual for doctors. M.: Meditsina, 1984. 655 p.
33. Маслов М.С. К вопросу о ферментах молока. Врач газета 1917; 34:508-11.
33. Maslov M.S. To the issue on milk enzymes. Vrach gazeta, 1917; 34:508-11.
34. Маслов М.С. Учебник детских болезней. Л.: Медицина, 1953. 512 с.

34. Maslov M.S. Textbook of pediatric diseases. L.: Meditsina, 1953. 512 p.
35. Мирзакаримов У.М. Гидролитические ферменты женского молока в течение всего лактационного периода и их возможная роль в аутолитическом пищеварении у новорожденных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1974. 30 с.
35. Mirzakarimov U.M. Human milk hydrolases at the whole lactation period and their possible role in autolytic digestion at newborns: Author's abstract. MD degree thesis. M., 1974. 30 p.
36. Наточин Ю.В. Физиология в XXI веке: естествознание и медицина. Рос физиол журн им. И.М. Сеченова 2010; 96(9):906-23.
36. Natochin Yu.V. Physiology in XXI century: natural sciences and medicine. Ros fiziol zhurn im. I.M. Sechenova 2010; 96(9):906-23.
37. Проссер Л.С. (ред.). Сравнительная физиология животных: Пер. с англ. Т. 1. М.: Мир, 1977. 608 с.
37. Prosser C.L. (ed.). Comparative animal physiology: English transl. Vol. 1. M.: Mir, 1977. 608 p.
38. Рахимов К.Р. Механизмы усвоения лактозы в онтогенезе человека и животных. Ташкент: Изд-во. «ФАН» АН УзССР, 1991. 136 с.
38. Rakhimov K.R. Mechanisms of lactose assimilation in human and animal ontogenesis. Tashkent: Ed. «FAN» UzSSR AS, 1991. 136 p.
39. Тутелян В.А. Детское питание. Руководство для врачей (ред. В.А. Тутелян, И.Я. Конь). М.: ООО «Медицинское информгентство», 2009. 952 с.
39. Tutelyan V.A. Pediatric nutrition. Manual for physicians (eds.: V.A. Tutelyan, I.Ya. Kon'). M.: LLC «Meditsinskoye informagentstvo», 2009. 952 p.
40. Уголев А.М. Пищеварение и его приспособительная эволюция. М.: Высшая школа, 1961. 306 с.
40. Ugolev A.M. Digestion and its adaptive evolution. M.: Vysshaya shkola, 1961. 306 p.
41. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма. Л.: Наука, 1985. 544 с.
41. Ugolev A.M. Evolution of digestion and principles of evolution of functions. Elements of up-to-date functionalism. L.: Nauka, 1985. 544 p.
42. Уголев А.М., Иезуитова Н.Н., Масевич Ц.Г. и др. Исследование пищеварительного аппарата у человека (Обзор современных методов). Л.: Наука, 1969. 216 с.
42. Ugolev A.M., Iezuitova N.N., Masevich Ts.G. et al. Investigation of human digestive system (Review of modern methods). L.: Nauka, 1969. 216 p.
43. Уголев А.М., Цветкова В.А. Индуцированный аутолиз как важный механизм начальных стадий пищеварения в естественных условиях. Физиол журн СССР 1984; 70:1542-50.
43. Ugolev A.M., Tsvetkova V.A. Induced autolysis as important mechanism of initial digestion stage in natural conditions. Fiziol zhurn SSSR 1984; 70:1542-50.
44. Уголев А.М., Тимофеева Н.М., Груздков А.А. Адаптация пищеварительной системы. Физиология адаптационных процессов: Руководство по физиологии. М.: Наука, 1986. С. 371-480.
44. Ugolev A.M., Timofeyeva N.M., Gruzdkov A.A. Adaptation of digestive system. Physiology of adaptive processes: Manual on physiology. M.: Nauka, 1986. P. 371-480.
45. Хавкин А.И. (ред.). Гастроэнтерология детского возраста. М.: Медпрактика, 2003. 300 с.
45. Khavkin A.I. (ed.). Gastroenterology in pediatrics. M.: Medpraktika, 2003. 300 p.
46. Хакимов Ш.К., Ташбоев О.С., Нуритдинова Г.Т., Ашуров И.М., Салохиддинова Г.Р. К содержанию и активности пищеварительных ферментов в грудном молоке у женщин с анемией. Вятский мед вестн 2004; 2-4:49-51.
46. Khakimov Sh.K., Tashboyev O.S., Nuritdinova G.T., Ashurov I.M., Salokhiddinova G.R. Content and activity of digestive enzymes in human milk at anemic patients. Vyatsky med vestn 2004; 2-4:49-51.
47. Харьков Р.М. Особенности функции пищеварения у детей первого года жизни при различном вскармливании. Вopr питания и воспитания детей. 1968. С. 17-27.
47. Kharkova R.M. Digestive function in first year infants at various nutrition types. Vopr pitaniya i vospitaniya detey. 1968. P. 17-27.
48. Харьков Р.М. Кислотность желудочного сока и активность пепсина у детей первого года жизни при различных видах пищи. Вopr питания. 1969; 28(1):43-9.
48. Kharkova R.M. Acidity of gastric juice and pepsin activity in first year infants at various nutrition types. Vopr pitaniya. 1969; 28(1):43-9.
49. Шабалов Н.П. (гл. ред.). Неонатология. 4-е изд. В 2-х т.: Т. 1. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 344 с.
49. Shabalov N.P. (chief ed.). Neonatology. 4 ed. 2 vol. set: vol. 1. M.: MEDpress-inform, 2006. 344 p.
50. Шатерников В.А. Протеолитическая активность и содержание ингибитора трипсина в сыворотке крови и соке поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Вopr мед химии 1966; 12, вып. 1:103-5.
50. Shaternikov V.A. Proteolytic activity and trypsin inhibitor content in blood serum and pancreatic juice at chronic pancreatitis. Vopr med khimii 1966; 12, issue 1:103-5.
51. Шендеров В.А. Роль питания и кишечной микрофлоры в программировании и реализации эпигенома здоровых и больных людей. Вестн восстановит мед 2013, (спец. вып.). С. 102-7.
51. Shenderov V.A. The role of nutrition and intestinal microflora in programming and realizations of epigenome in healthy and sick people. Vestn vosstanovit med 2013, (spec.issue). P. 102-7.
52. Шехтман М.М., Коротко Г.Ф., Бурков С.Г. Физиология и патология органов пищеварения у беременных. Ташкент: Медицина, 1989. 160 с.
52. Shekhtman M.M., Korotko G.F., Burkov S.G. Physiology and pathology of digestive organs in pregnant women. Tashkent: Meditsina, 1989. 160 p.
53. Ширина Л.И., Мазо В.К. Система пищеварения ребенка, ее созревание // Тутелян В.А., Конь И.Я. Детское питание: Руководство для врачей, 2009. Ч. I, гл. 3. С. 25-50.
53. Shirina L.I., Mazo V.K. Digestive system of the child and its maturation // Tutelyan V.A., Kon' I.Ya. Pediatric nutrition: Manual for physicians, 2009. part. I, ch. 3. P. 25-50.
54. Albrecht T.W., Iaynes H.O. Milk lipase. J Dairy Sci 1955; 38(2):137-46.
55. Chandan K.C., Shahani K.M. Purification and characterization on milk lipase. I. Purification. J Dairy Sci 1963; 46(4):275-83.
56. Fanaroff A.A., Martin R.Y. (Ed.) Neonatal-perinatal medicina. Mosby, 2002. 1732 p.
57. Frankel E.N., Tarassuk N.P. Inhibition of lipase and lipolysis in milk. J Dairy Sci 1959; 42(3):409-19.
58. Hamosh M. Enzymes of human milk. Handbook of milk composition / Ed. R. Jencen. N.-Y.; Academic Press, 1995:388-427.
59. Hamosh M. Bioactive components in human milk. Pediatric Basics 2002; 99:2-11.
60. Hirsihowitz B.I. The control of pepsinogen secretion. Ann Acad Sci 1967; 140(4):709-23.
61. Jensen R.G. (Ed.) Handbook of milk composition. San Diego: Academic Press, 1995. 944 p.
62. Kunz C., Rudloff S., Baier W., Klein N., Stroel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. Ann Rev Nutr 2000; 20:699-722.
63. Neville M.C. Milk secretion: an overview // mammary.nih.gov / reviews / lactation / Neville 001/21.09.2014.
64. Newburg D.S. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30:8-17.
65. Shahani K.M. Milk enzymes: their role and significance. J Dairy Sci 1966; 49:907-20.

Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и прукалоприда в лечении больных с обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника*

В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, А.А. Шептулин, О.С. Шифрин,
Е.А. Полуэктова, С.Ю. Кучумова.

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

Comparative efficacy of *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* composition and prucalopride in treatment of constipation variant of irritable bowel syndrome

V.T. Ivashkin, O.M. Drapkina, A.A. Sheptulin, O.S. Shifrin, Ye.A. Poluektova, S.Yu. Kuchumova.

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, Russian Federation

Цель исследования. Оценить влияние пробиотиков и энтерокинетиков на выраженность клинических симптомов, наличие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и уровень качества жизни пациентов с обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника (СРК-З).

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ влияния пробиотиков, энтерокинетиков и плацебо на динамику основных клинических симптомов, состояние кишечной микрофлоры и уровень качества жизни у больных с СРК-З. Выполнено исследование пробиотика Флорасан-Д, содержащего композицию микроорганизмов *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, энтерокинетики

Aim of investigation. To estimate effect of probiotics and enterokinetic agents on severity of clinical symptoms, presence of *bacterial overgrowth syndrome* (BOS) and quality of life of patients with constipation variant of irritable bowel syndrome (IBS-C).

Material and methods. Comparative analysis of effect of probiotics, enterokinetic agents and placebo on dynamics of main clinical symptoms, intestinal microflora state and quality of life in IBS-C patients was carried out. Investigation of Florasan-D probiotic, composed of *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, enterokinetic agent Resolor (prucalopride) and placebo was carried out in 50 patients with IBS-C, conforming Rome III criteria

* Статья подготовлена Рабочей группой по изучению микробиома Российской гастроэнтерологической ассоциации

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научно-образовательного центра 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 chronic bowel and pancreatic diseases department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH N 2, «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: poluektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Резолор (прукалоприд) и плацебо у 50 пациентов с диагнозом СРК-3, подтвержденным соответствием жалоб пациентов Римским критериям III и отсутствием органических заболеваний по результатам проведенного обследования.

Обследованы 8 мужчин (16%) и 42 женщины (84%), средний возраст которых составил 35 лет [33,7; 41,1 года]. Пробиотик Флорасан-Д назначали в дозе 250 мг 2 раза в день, плацебо — в аналогичном режиме; Резолор пациенты получали в дозе 2 мг однократно утром. Степень выраженности абдоминальной боли и метеоризма оценивали при помощи *визуальной аналоговой шкалы* (ВАШ), консистенцию стула — по Бристольской шкале формы каловых масс, частоту стула — путем подсчета количества дефекаций в течение каждой недели лечения. Кроме того, исследовалось наличие СИБР при помощи водородного дыхательного теста с лактулозой, оценивался уровень качества жизни по опроснику *The Short Form-36* (SF-36). Лечение проводилось в течение 28 дней.

Результаты. В группе пациентов с СРК-3 эффективность пробиотика Флорасан-Д в отношении уменьшения выраженности основных клинических симптомов заболевания, повышения уровня качества жизни, нормализации показателей водородного дыхательного теста сравнима с таковой при применении энтерокинетики Резолора.

Выводы. Пробиотик Флорасан-Д и энтерокинетики Резолор при их применении у пациентов с СРК-3 в течение 4 недель обладают сходной эффективностью в отношении уменьшения выраженности основных клинических симптомов заболевания, устранения СИБР, повышения уровня качества жизни.

Флорасан-Д лучше переносится больными, что связано с постепенным увеличением частоты стула на протяжении курса лечения.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, кишечный микробиом, синдром избыточного бактериального роста, пробиотики, Флорасан-Д, Резолор.

without organic diseases according to results of present investigation.

Overall 8 men (16%) and 42 women (84%) with mean age of 35 years [33,7; 41,1 years] were investigated. Patients received probiotic Florasan-D 250 mg bid, placebo — in a similar mode; patients received Resolor 2 mg as a single-dose in the morning. Intensity of abdominal pain and meteorism were estimated by *visual analog scale* (VAS), stool consistency — by Bristol stool form scale, frequency of defecation — by calculation of number of defecations for every week of treatment. BOS was assessed by lactulose hydrogen breath test, quality of life — by *The Short Form-36* (SF-36) questionnaire. Treatment was carried out for 28 days.

Results. In the group of IBS-C patients efficacy of Florasan-D probiotic in relation to basic symptoms reduction, improvement of quality of life, normalization of hydrogen breath test scores was comparable to those at Resolor application.

Conclusions. Probiotic of Florasan-D and enterokinetic Resolor at application in patients with IBS-C for 4 wks possess similar efficacy in main symptom reduction, relief of BOS, improvement of quality of life.

Florasan-D is better tolerated by patients due to gradual increase of stool frequency during treatment course.

Key words: irritable bowel syndrome, intestinal microbiome, bacterial overgrowth syndrome, probiotics, Florasan-D, Resolor.

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе активно обсуждается роль кишечной микрофлоры в патогенезе *синдрома раздраженного кишечника* (СРК). Несмотря на противоречивость приводимых в исследованиях данных, не вызывает сомнений наличие качественных и количественных различий кишечного микробиома между больными с СРК и здоровыми лицами [18, 22, 28, 31].

Нарушение гомеостаза в системе «бактерия — организм хозяина» способствует избыточному поступлению микроорганизмов под эпителиальный слой и служит пусковым механизмом в развитии каскада патологических реакций со стороны иммунной системы (в особенности у генетически детерминированных лиц с дефектами генов, отвечающих за барьерную функцию кишечного

эпителия), что в конечном итоге приводит к формированию клинических симптомов заболевания [7, 19, 25, 28, 31].

Это делает необходимым поиск более эффективных схем лечения пациентов с СРК с учетом патогенетической роли кишечного микробиома.

Количество исследований, посвященных изучению эффективности пробиотиков, постоянно увеличивается. В целом, в большинстве систематических обзоров и мета-анализах сообщается о достаточно высокой эффективности применения данной группы препаратов у пациентов с СРК [13, 15, 16, 23].

К сожалению, во многих исследованиях не всегда указывается клинический вариант течения заболевания, значительно варьируют применяемые бактериальные штаммы, продолжительность

приема и дозы назначаемых препаратов, не говорится о том, сопровождалось ли улучшение клинической симптоматики нормализацией состава кишечной микрофлоры [20].

Все вышеперечисленное диктует необходимость дальнейших клинических исследований с целью определения наиболее эффективной комбинации бактериальных штаммов, длительности проводимого лечения и оценки состояния кишечной микрофлоры до и после окончания терапии.

Материал и методы исследования

В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им И.М. Сеченова было обследовано 50 пациентов с *обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника* (СРК-3). Диагноз был подтвержден соответствием жалоб Римским критериям III и отсутствием органических заболеваний по данным лабораторных и инструментальных исследований. Среди обследованных было 8 мужчин (16%) и 42 женщины (84%), средний возраст которых составил 35 лет [33,7; 41,1 года].

В изучаемой группе проводился сравнительный анализ эффективности 4-недельного курса лечения пробиотиком Флорасаном-Д и энтерокинетином Резолором, а также Флорасаном-Д и плацебо в отношении влияния на выраженность основных клинических симптомов, состояние кишечной микрофлоры и уровень качества жизни больных.

Пациенты были разделены на три подгруппы по очередности поступления в клинику: 16 — принимали пробиотик Флорасан-Д (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) 250 мг 2 раза в день, 17 получали энтерокинетику Резолор (прукалоприд) 2 мг в день и 17 назначали плацебо (микрористаллическая целлюлоза, лактоза и кальция стеарат) — капсулы, идентичные препарату Флорасан-Д, по 250 мг 2 раза в день.

Интенсивность абдоминальной боли и вздутия живота оценивали при помощи *визуальной аналоговой шкалы* (ВАШ) от 1 до 10 баллов, где 10 баллов — наибольшая выраженность симптома, 0 — его отсутствие [33]; нарушение консистенции стула определяли в соответствии с Бристольской шкалой формы кала [21], частоту стула — путем подсчета пациентами количества дефекаций в неделю. Выраженность симптомов оценивали до начала лечения, а также в конце каждой недели проводимой терапии.

Дважды (до начала лечения и после его окончания) выполнялся водородный дыхательный тест с лактулозой для исключения *синдрома избыточного бактериального роста* (СИБР), а также тестирование пациентов при помощи опросника качества жизни *The Short Form-36* (SF-36) [32].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica for Windows 10 (StatSoft Inc.).

Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных (%) показателей, количественные — с помощью *медианы* (Me) и *95% доверительного интервала* (ДИ): Me [–95%ДИ; +95%ДИ].

Для оценки статистической достоверности различий между подгруппами определялись следующие параметры: количественные показатели, две независимые группы — метод Манна–Уитни, количественные показатели, две зависимые группы — метод Вилкоксона, качественные показатели, независимые группы — метод χ^2 -квадрат, качественные показатели, зависимые группы — метод МакНимари.

При проведении корреляционного анализа использовалась τ -корреляция Кендалла. При этом принято, что если модуль корреляции $|r| \leq 0,25$ — корреляция слабая; $0,25 < |r| < 0,75$ — корреляция умеренная; $|r| \geq 0,75$ — корреляция сильная.

Уровень достоверности был принят как достаточный при $p < 0,05$. В случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони: $R_{\text{критическое}} = 0,05/n$, где n — количество сравнений одних и тех же данных.

Результаты исследования

Сравнительная характеристика подгрупп пациентов до начала терапии

В табл. 1 приведена характеристика подгрупп больных с СРК-3 до начала терапии. Между подгруппами были выявлены статистически значимые различия в возрасте пациентов, консистенции стула (между подгруппами больных, получавшими Флорасан-Д и Резолор) и интенсивности метеоризма (между подгруппами, получавшими Флорасан-Д и плацебо).

Для оценки влияния достоверно различавшихся параметров на эффективность терапии был проведен их корреляционный анализ с клинической симптоматикой на конечном этапе лечения (табл. 2).

Возраст пациентов, исходные параметры выраженности метеоризма и консистенции стула достоверно не коррелировали с интенсивностью абдоминальной боли и частотой стула на 4-й неделе терапии, что дало возможность сравнивать влияние препаратов на проявления указанных симптомов (см. табл. 2).

Были выявлены достоверная обратная корреляция между консистенцией стула в конце 4-й и на 0-й неделях лечения, достоверная прямая корреляция между исходным уровнем интенсивности метеоризма и его уровнем на момент окончания

Таблица 1

Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с СРК-З до начала терапии

Показатель	Больные, получавшие			p	
	Флорасан-Д, n=16	Резолор, n=17	плацебо, n=17	Ф–Р	Ф–П
Возраст (годы)	27,0 [24,1; 36,8]	49,0 [39,2; 53,6]	34,0 [29,4; 39,2]	0,003*	0,201
Возраст к моменту начала заболевания	25,0 [19,3; 27,7]	25,0 [20,8; 39,2]	25,0 [21,2; 29,4]	0,371	0,815
Длительность анамнеза	6,5 [3,6; 8,8]	14,0 [8,6; 20,2]	7,0 [5,1; 13,1]	0,026	0,340
Боль (ВАШ)	4,0 [3,8; 5,9]	5,0 [3,5; 5,9]	4,0 [3,2; 4,7]	0,983	0,387
Консистенция стула (Бристольская шкала)	2,0 [1,8; 2,3]	1,0 [0,9; 1,8]	2,0 [1,6; 2,6]	0,006*	0,928
Частота стула (количество дефекаций в неделю)	3,0 [2,4; 4,1]	2,0 [1,5; 2,9]	4,0 [3,4; 4,6]	0,045	0,117
Метеоризм (ВАШ)	7,0 [6,7; 8,7]	5,5 [3,9; 7,2]	6,0 [3,6; 6,2]	0,038	0,003*

* Статистически достоверно ($p_{\text{критич.}} = 0,025$). Ф – Флорасан-Д, Р – Резолор, П – плацебо.

Таблица 2

Корреляции основных клинических симптомов (4-я неделя терапии) с их исходными значениями

Показатель	τ Кендалла	p
Абдоминальная боль (4-я неделя)		
Возраст пациентов	0,24	0,209
Консистенция стула до начала лечения (Бристольская шкала)	–0,12	0,537
Выраженность метеоризма до начала лечения (ВАШ)	0,24	0,217
Консистенция стула (4-я неделя)		
Возраст пациентов	0,33	0,090
Консистенция стула до начала лечения (Бристольская шкала)	–0,59	0,001*
Выраженность метеоризма до начала лечения (ВАШ)	–0,01	0,948
Частота стула (4-я неделя)		
Возраст пациентов	–0,21	0,279
Консистенция стула до начала лечения (Бристольская шкала)	0,30	0,127
Выраженность метеоризма до начала лечения (ВАШ)	–0,18	0,344
Метеоризм (4-я неделя)		
Возраст пациентов	–0,02	0,933
Консистенция стула до начала лечения (Бристольская шкала)	0,01	0,951
Выраженность метеоризма до начала лечения (ВАШ)	0,54	0,002*

* Статистически достоверно ($p < 0,05$).

терапии. Учитывая достоверное влияние исходных параметров на конечный результат лечения, сравнение эффективности терапии на примере таких показателей, как интенсивность метеоризма и консистенция стула, не проводилось.

Сравнительная эффективность препаратов Флорасан-Д и Резолор

Динамика выраженности клинических симптомов на фоне приема препаратов Флорасан-Д и Резолор

В табл. 3 представлено сравнение динамики клинических симптомов в подгруппах боль-

ных, получавших Флорасан-Д и Резолор, на протяжении каждой из 4 недель терапии. Оба препарата способствовали уменьшению выраженности основных клинических симптомов заболевания. До начала лечения подгруппы достоверно различались по такому симптому, как консистенция стула по Бристольской шкале, в связи с чем сравнение изучавшихся подгрупп по данному симптому на фоне терапии не проводилось.

Различия в выраженности симптомов за период лечения (0 и 4-я недели) в каждой из подгрупп пациентов и различия между подгруппами представлены в табл. 4.

Таблица 3

Динамика выраженности основных клинических симптомов (баллы)
у больных, получавших Флорасан-Д и Резолор

Показатель	Неделя терапии	Флорасан-Д	Резолор	p
Абдоминальная боль	0	4,0 [3,8; 5,9]	5,0 [3,5; 5,9]	0,983
	1-я	4,0 [2,6; 4,6]	4,0 [2,3; 5,0]	0,982
	2-я	3,0 [2,2; 4,2]	3,5 [1,6; 4,5]	0,965
	3-я	2,0 [1,4; 3,3]	2,5 [1,3; 4,3]	0,879
	4-я	2,0 [1,2; 3,0]	1,0 [0,8; 3,8]	0,777
Консистенция стула	0	2,0 [1,8; 2,3]	1,0 [0,9; 1,8]	—
	1-я	3,0 [2,5; 3,5]	3,0 [2,1; 4,0]	—
	2-я	3,0 [2,8; 3,7]	3,5 [2,1; 3,9]	—
	3-я	3,5 [3,1; 3,9]	3,0 [2,0; 3,4]	—
	4-я	3,0 [2,8; 3,7]	3,0 [2,1; 3,6]	—
Частота стула	0	3,0 [2,4; 4,1]	2,0 [1,5; 2,9]	0,045
	1-я	6,5 [5,1; 8,5]	7,0 [4,0; 12,6]	0,890
	2-я	6,0 [5,1; 7,3]	6,5 [4,2; 11,4]	0,810
	3-я	7,0 [4,9; 6,7]	7,0 [3,4; 9,9]	0,948
	4-я	7,0 [5,5; 7,5]	7,0 [3,5; 8,9]	0,694
Метеоризм	0	7,0 [6,7; 8,7]	5,5 [3,9; 7,2]	0,038
	1-я	5,0 [4,0; 6,7]	4,0 [2,2; 6,0]	0,291
	2-я	4,0 [3,5; 6,2]	4,0 [2,3; 6,3]	0,663
	3-я	4,0 [3,0; 5,9]	3,5 [2,0; 6,0]	0,647
	4-я	4,0 [2,4; 5,5]	3,5 [1,7; 5,8]	0,777

* Статистически достоверно ($p < 0,025$).

Таблица 4

Различия в выраженности клинических симптомов за период лечения (0 и 4-я недели)
в каждой из двух изучавшихся подгрупп и между подгруппами

Показатель	p		
	Флорасан-Д	Резолор	Флорасан-Д / Резолор
Боль (ВАШ)	0,003*	0,009*	0,844
Консистенция стула (Бристольская шкала)	0,001*	0,003*	—
Частота стула (количество дефекаций в неделю)	0,001*	0,004*	0,647
Метеоризм (ВАШ)	0,001*	0,008*	0,050

* Внутригрупповые сравнения ($p_{\text{критич.}} = 0,05$), межгрупповые сравнения ($p_{\text{критич.}} = 0,025$).

Флорасан-Д и Резолор оказались эффективными в отношении купирования боли у обследованных пациентов: к моменту окончания терапии оба препарата способствовали достоверному уменьшению интенсивности боли в животе по ВАШ ($p = 0,003$ и $p = 0,009$). Достоверных различий между подгруппами не обнаружено.

К моменту завершения лечения отмечалось улучшение консистенции стула по Бристольской шкале в обеих подгруппах ($p = 0,001$ и $p = 0,003$). Тем не менее, сравнение подгрупп не проводилось в связи с тем, что исходные параметры консистенции стула влияли на конечный результат лечения (см. табл. 2).

Препараты Флорасан-Д и Резолор были эффективны в отношении нормализации частоты стула к концу 4-й недели терапии ($p = 0,001$ и $p = 0,004$). Статистически значимых различий между подгруппами выявлено не было. У отдельных больных на фоне лечения Резолором отмечалось значительное учащение стула в течение первой недели приема препарата (максимально до 27 дефекаций в неделю).

К окончанию лечения интенсивность метеоризма по ВАШ достоверно уменьшилась по сравнению с началом терапии в обеих изучавшихся подгруппах ($p = 0,001$ и $p = 0,008$).

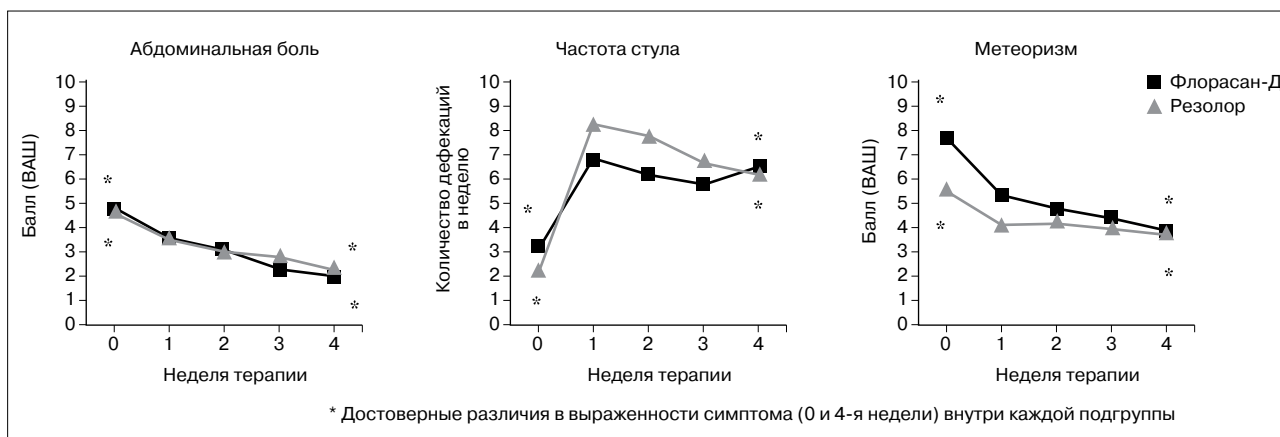


Рис. 1. Динамика интенсивности клинических симптомов у больных, получавших Флорасан-Д и Резолор

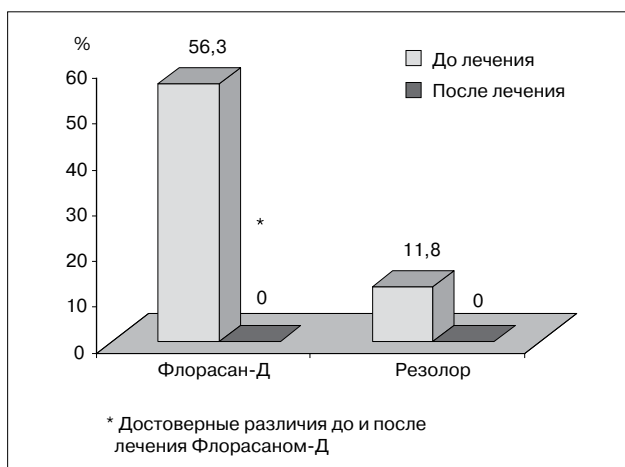


Рис. 2. Динамика выявления СИБР у больных, получавших Флорасан-Д и Резолор

Достоверных различий между подгруппами также не найдено.

Динамика выраженности клинических симптомов в подгруппах пациентов представлена также на рис. 1.

Динамика СИБР на фоне применения препаратов Флорасан-Д и Резолор

СИБР до начала терапии был выявлен у 9 из 16 пациентов (56,3%), принимавших Флорасан-Д (рис. 2), после окончания лечения не определялся ни у одного больного ($p=0,013$).

У 2 из 17 пациентов (11,8%), принимавших Резолор, до начала терапии был выявлен СИБР. После ее завершения СИБР также повторно не определялся ни у одного пациента.

Динамика показателей качества жизни (по опроснику SF-36) на фоне лечения препаратами Флорасан-Д и Резолор

Показатели уровня качества жизни по результатам опросника SF-36 (рис. 3) в подгруппе пациентов, принимавших Флорасан-Д, достоверно

улучшились по шкале оценки пациентами общего здоровья ($p=0,027$) и шкале жизнеспособности ($p=0,043$).

Уровень качества жизни больных, получавших Резолор, также стал более высоким. Достоверное улучшение достигнуто по таким пунктам, как роль субъективных болевых ощущений в ограничении жизнедеятельности ($p=0,016$), роль физического фактора в ограничении жизнедеятельности ($p=0,013$) и социальная активность ($p=0,046$).

Сравнительная эффективность препарата Флорасан-Д и плацебо

Динамика выраженности клинических симптомов на фоне приема препарата Флорасан-Д и плацебо

В табл. 5 представлено сравнение динамики клинических симптомов на протяжении каждой из 4 недель терапии в подгруппах пациентов, получающих Флорасан-Д и плацебо. Флорасан-Д достоверно эффективнее плацебо способствовал нормализации частоты стула. Учитывая исходную разницу (0 неделя) в интенсивности метеоризма между подгруппами, сравнение между ними не проводилось.

Различия в выраженности симптомов за период лечения (0 и 4-я недели) в каждой из подгрупп и сравнение между ними представлены в табл. 6.

Назначение как Флорасана-Д, так и плацебо оказалось эффективным в отношении уменьшения абдоминальной боли (ВАШ) к моменту окончания терапии ($p=0,003$ и $p=0,028$). Уменьшение выраженности данного симптома было достоверно большим в подгруппе больных, получавших Флорасан-Д ($p=0,023$).

К окончанию приема препаратов в обеих подгруппах отмечалось также достоверное улучшение консистенции стула по Бристольской шкале ($p=0,001$). Статистически значимых различий между подгруппами больных, принимавших Флорасан-Д и плацебо, не выявлено ($p=0,059$).

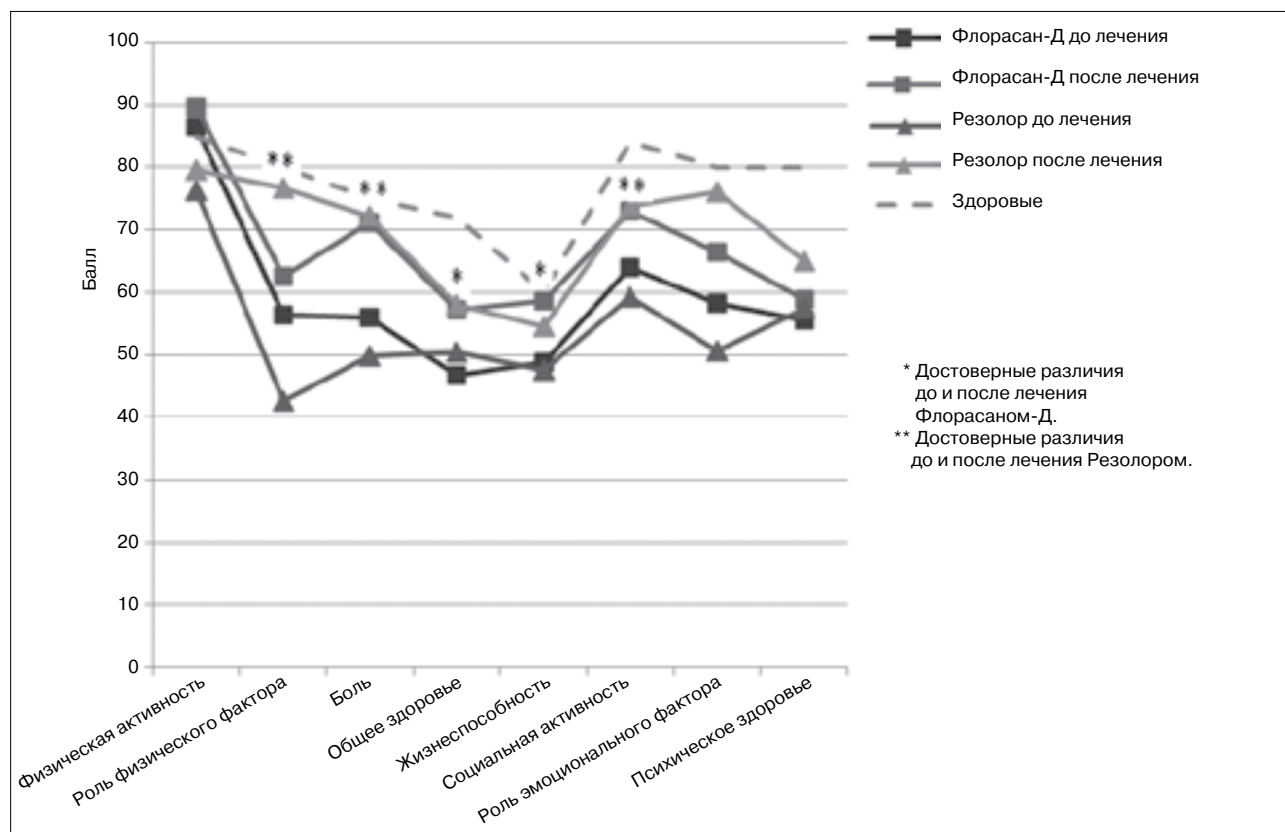


Рис. 3. Динамика показателей качества жизни у здоровых и больных с СРК-З до и после терапии препаратами Флорасан-Д и Резолор

Таблица 5

Динамика выраженности основных клинических симптомов (баллы)
в подгруппах больных, получавших Флорасан-Д и плацебо

Показатель	Неделя терапии	Флорасан-Д	Плацебо	p
Абдоминальная боль	0	4,0 [3,8; 5,9]	4,0 [3,2; 4,7]	0,387
	1-я	4,0 [2,6; 4,6]	4,0 [3,0; 4,7]	0,706
	2-я	3,0 [2,2; 4,2]	4,0 [2,9; 4,4]	0,462
	3-я	2,0 [1,4; 3,3]	3,0 [2,3; 4,0]	0,199
	4-я	2,0 [1,2; 3,0]	3,0 [2,3; 3,9]	0,093
Консистенция стула	0	2,0 [1,8; 2,3]	2,0 [1,6; 2,6]	0,928
	1-я	3,0 [2,5; 3,5]	2,0 [2,0; 3,0]	0,177
	2-я	3,0 [2,8; 3,7]	3,0 [2,3; 3,2]	0,180
	3-я	3,5 [3,1; 3,9]	3,0 [2,4; 3,3]	0,082
	4-я	3,0 [2,8; 3,7]	3,0 [2,1; 3,2]	0,126
Частота стула	0	3,0 [2,4; 4,1]	4,0 [3,4; 4,6]	0,117
	1-я	6,5 [5,1; 8,5]	4,0 [2,3; 7,1]	0,008*
	2-я	6,0 [5,1; 7,3]	5,0 [3,2; 6,3]	0,033
	3-я	7,0 [4,9; 6,7]	4,0 [3,0; 5,4]	0,050
	4-я	7,0 [5,5; 7,5]	4,0 [3,8; 5,8]	0,016*
Метеоризм	0	7,0 [6,7; 8,7]	6,0 [3,6; 6,2]	—
	1-я	5,0 [4,0; 6,7]	4,0 [3,1; 5,6]	—
	2-я	4,0 [3,5; 6,2]	4,0 [2,9; 5,1]	—
	3-я	4,0 [3,0; 5,9]	3,0 [2,6; 5,0]	—
	4-я	4,0 [2,4; 5,5]	4,0 [2,7; 4,9]	—

* Статистически достоверно ($p < 0,025$).

Таблица 6

Различия в выраженности клинических симптомов за период лечения (0 и 4-я недели) в каждой из двух изучавшихся подгрупп и между подгруппами

Показатель	Р		
	Флорасан-Д	Плацебо	Флорасан-Д / Плацебо
Боль (ВАШ)	0,003*	0,028*	0,023*
Консистенция стула (Бристольская шкала)	0,001*	0,046*	0,059
Частота стула (количество дефекаций в неделю)	0,001*	0,131	0,002*
Метеоризм (ВАШ)	0,001*	0,016*	—

* Внутригрупповые сравнения ($p_{\text{критич.}}=0,05$), межгрупповые сравнения ($p_{\text{критич.}}=0,025$).

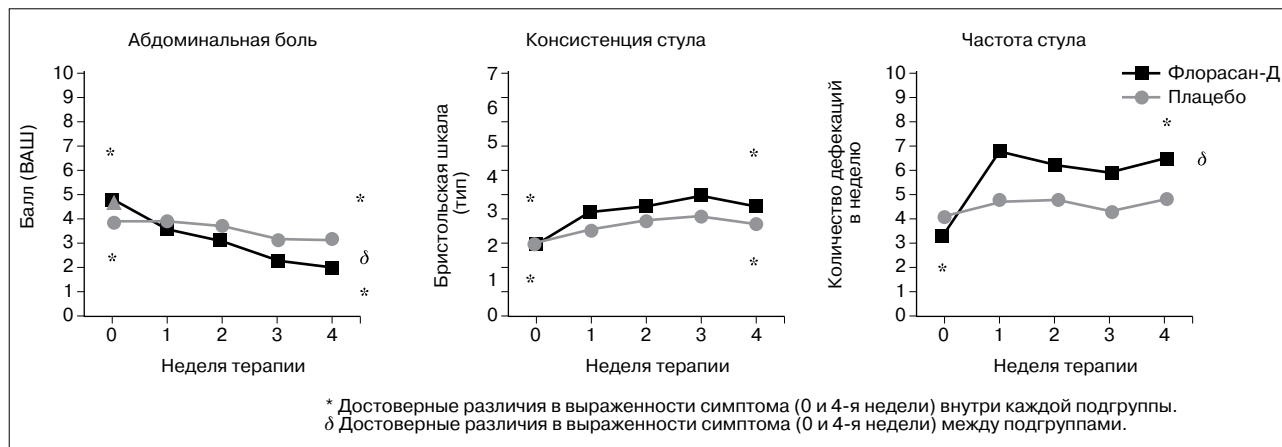


Рис. 4. Динамика интенсивности клинических симптомов у больных, получавших Флорасан-Д и плацебо

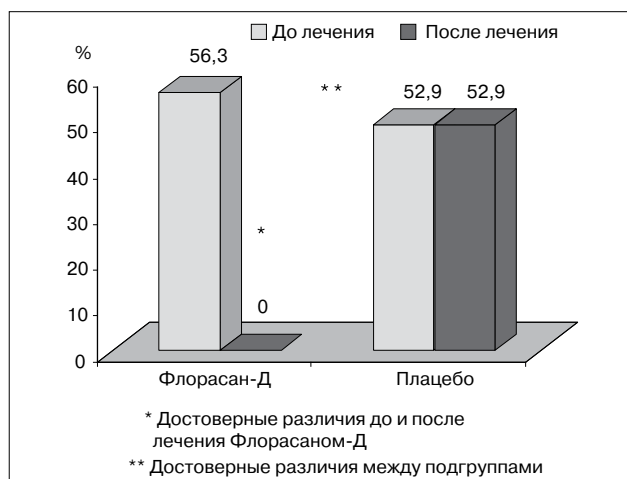


Рис. 5. Динамика выявления СИБР у больных, получавших Флорасан-Д и плацебо

В подгруппе пациентов, получавших Флорасан-Д, стул стал ежедневным ($p=0,001$). Нормализации частоты стула в подгруппе принимавших плацебо не выявлено. Различия между подгруппами оказались достоверными ($p=0,002$).

К 4-й неделе лечения интенсивность метеоризма по ВАШ в сравнении с таковой перед началом терапии достоверно уменьшилась в обеих подгруппах ($p=0,001$ и $p=0,016$ соответственно). Однако в связи с влиянием исходных параметров

метеоризма на конечный результат лечения сравнение подгрупп, получавших Флорасан-Д и плацебо, не проводилось.

Динамика интенсивности клинических симптомов представлена также на рис. 4.

Динамика СИБР на фоне лечения препаратом Флорасан-Д и плацебо

До начала терапии СИБР был обнаружен у 9 из 16 пациентов (56,3%), принимавших Флорасан-Д (рис. 5). После окончания лечения он не определялся ни у одного больного ($p=0,013$).

В подгруппе, получавшей плацебо, СИБР оставался у всех 9 пациентов, у которых выявлялся исходно (52,9%) на протяжении всего 4-недельного курса лечения. Различия между подгруппами после окончания терапии оказались достоверными ($p=0,002$).

Динамика показателей качества жизни (по опроснику SF-36) на фоне применения препаратов Флорасан-Д и плацебо

На фоне приема плацебо уровень качества жизни пациентов существенно не изменился (рис. 6). Достоверных различий каких-либо показателей до и после лечения достигнуто не было.

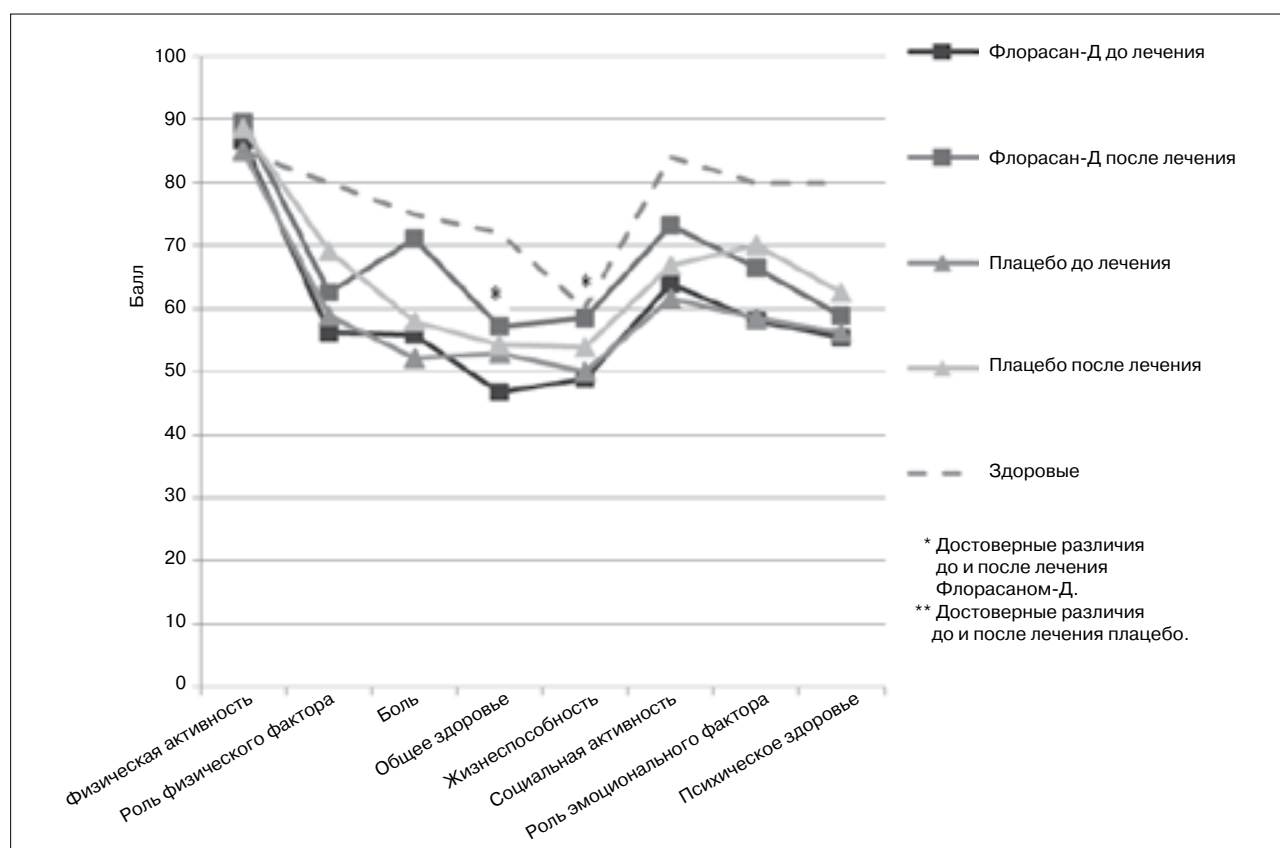


Рис. 6. Динамика показателей качества жизни у здоровых и больных с СРК-З до и после терапии Флорасаном-Д и плацебо

У больных, принимавших Флорасан-Д, достоверное улучшение отмечалось по шкале оценки пациентами общего здоровья ($p=0,027$) и шкале жизнеспособности ($p=0,043$).

На основании результатов проведенного лечения, можно сделать вывод о том, что при обстипационном варианте СРК эффективность Флорасана-Д в отношении влияния на интенсивность абдоминальной боли и метеоризма, увеличение частоты стула, а также нормализацию показателей водородного дыхательного теста сравнима с таковой при применении энтерокинетики Резолора. Проведение сравнительного анализа эффективности данных препаратов относительно консистенции стула оказалось невозможным в связи с достоверно различающимися исходными показателями в подгруппах пациентов.

СИБР, обнаруженный до лечения у 2 больных (11,8%), после окончания терапии Резолором не определялся, что возможно обусловлено нормализацией двигательной функции кишечника и восстановлением естественного клиренса кишки в отношении избыточного количества условно-патогенных микроорганизмов. Нельзя исключить, однако, что данный эффект носит случайный характер, и при наличии СИБР у большего количества обследуемых пациентов мы, возможно, не смогли бы получить аналогичные результаты относительно его устранения.

Флорасан-Д достоверно превосходил плацебо в отношении уменьшения выраженности основных клинических симптомов заболевания (боли в животе и частоты дефекаций) и улучшения качества жизни больных. Клиническая эффективность препарата сопровождалась нормализацией состава кишечной микрофлоры, что также достоверно отличало Флорасан-Д от плацебо.

Обсуждение результатов исследования

Генетически детерминированное нарушение резистентности и восприимчивости к компонентам бактериальных клеток у больных с СРК, нарушение адекватной перистальтики тонкой кишки и дисфункция илеоцекального клапана могут служить предпосылками для изменения кишечного микробиома у рассматриваемой категории пациентов [2, 3, 17, 29].

Несмотря на то, что нет единого мнения о составе кишечной микрофлоры, характерном для диарейного или обстипационного варианта СРК, в целом появляется все больше данных о снижении количества представителей нормальной кишечной микрофлоры (бифидо- и лактобактерий) у таких больных [18, 22, 30]. Известно, что бифидо- и лактобактерии в процессе гидролиза углеводов вырабатывают *короткоцепочечные*

жирные кислоты (КЖК) — масляную, уксусную, пропионовую, являющиеся одними из ключевых звеньев, обеспечивающих колонизационную резистентность. Функции КЖК многогранны и заключаются в регуляции перистальтики кишечника, водно-электролитного обмена, стимуляции процессов клеточной дифференцировки и регенерации эпителия, поддержании антимикробного действия благодаря созданию кислой среды в просвете кишки [1].

Использование метода газожидкостной хроматографии позволило доказать снижение абсолютной концентрации КЖК у больных с СРК-3 [1]. Количественное уменьшение КЖК может приводить к нарушению защитной функции эпителия, двигательной функции ЖКТ [1], что создает благоприятные условия для размножения условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, обладающих факторами адгезии.

Проникновение представителей условно-патогенной и патогенной микрофлоры через эпителиальный слой способствует развитию каскада реакций, вызывающих патологический иммунный ответ, воспаление в стенке кишки, а также возникновение ее периферической сенсилизации, заключающейся в развитии повышенной чувствительности ноцицепторов к подпороговым раздражителям и приводящей, в свою очередь, к центральной сенсилизации и опосредованно к нарушению моторики кишки [4, 5, 27].

Таким образом, изменение состава кишечного микробиома (в особенности снижение количества сахаролитической микрофлоры) способствует поддержанию воспаления в кишечной стенке, изменению моторики и висцеральной чувствительности, приводя к формированию симптомов у больных с СРК.

На сегодняшний день мы лишены возможности фармакологического влияния на экспрессию белков плотных контактов и сигнальных рецепторов, однако с учетом многофакторного воздействия нарушенного микробиома на развитие клинической картины заболевания представляется целесообразным оказывать медикаментозное влияние на состав кишечной микрофлоры посредством назначения пробиотических препаратов.

Пробиотики способствуют сохранению кишечного гомеостаза [19], синтезируют антибактериальные вещества (бактериоцины, дефензины), обеспечивают барьерную функцию кишечного эпителия и слизистой оболочки ЖКТ, предотвращая колонизацию макроорганизма патогенными микроорганизмами, участвуют в модулировании местного и системного иммунного ответа [6, 19, 24, 26]; помогают восстановлению и поддержанию нормальной популяции микробиоты кишечника без развития существенных побочных эффектов [19]. Тем не менее, несмотря на значительное увеличение количества исследований, посвященных

изучению эффективности и безопасности пробиотиков, многообразие используемых бактериальных штаммов, дозы препаратов и продолжительность лечения существенно варьируют [13, 16]. Однако в большинстве мета-анализов продемонстрирована эффективность данной группы препаратов в отношении уменьшения выраженности абдоминальной боли, метеоризма и нормализации частоты стула у больных с СРК [11, 13, 15, 16, 23].

В настоящем исследовании изучалась эффективность пробиотического препарата Флорасан-Д, содержащего в своем составе наиболее распространенных представителей нормальной кишечной микрофлоры (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*). Указанные штаммы микроорганизмов включены в последние рекомендации экспертов Йельского университета по применению пробиотиков в лечении СРК [12].

На фоне приема Флорасана-Д достоверно уменьшилась выраженность основных клинических симптомов заболевания, улучшились показатели уровня качества жизни. Устранение СИБР по данным водородного дыхательного теста отмечалось у всех обследованных пациентов.

Мы рассмотрели также альтернативный путь коррекции клинических симптомов и, предположительно, состояния кишечной микрофлоры у больных с СРК-3, связанный с применением препаратов, нормализующих моторику кишки за счет стимуляции серотониновых 5-НТ₄-рецепторов. В проведенном исследовании в качестве энтерокинетики назначался прукалоприд (Резолор).

Серотониновые рецепторы третьего и четвертого типов (5-НТ₃ и 5-НТ₄ рецепторы) играют ключевую роль в формировании моторики кишки и являются наиболее изученными [8]. После взаимодействия серотонина с 5-НТ₄-рецепторами происходит активация чувствительных нейронов, находящихся в подслизистой оболочке, что приводит к распространению возбуждения в проксимальном и дистальном от пищевого комка направлениях, вызывая разнонаправленное действие на моторную функцию. Воздействие на 5-НТ₄-рецепторы проксимальнее кишечного содержимого приводит к выделению возбуждающих медиаторов (например, ацетилхолина), которые вызывают сокращение кишки, в то время как дистальнее кишечного содержимого в нервно-мышечных синапсах выделяются другие медиаторы — оксид азота (NO), вазоинтестинальный пептид, расслабляющие кишечную стенку. Различия в эффектах приводят к координации проксимального сокращения и дистального расслабления гладкой мускулатуры, способствуя эффективной перистальтике кишечника [8, 10]. По данным литературы, концентрация серотонина в сыворотке крови больных с СРК-3 снижена, что, вероятно, связано с нарушением его синтеза [9, 14] вследствие недостатка

КЖК, которые в норме стимулируют рецепторы энтерохромаффинных клеток (ЕС-клеток) в толстой кишке.

Резолор (прукалоприд) способствовал уменьшению абдоминальной боли и метеоризма, нормализации частоты стула, восстановлению естественного клиренса кишки в отношении избыточного количества условно-патогенных микроорганизмов (после окончания лечения СИБР не выявлялся ни у одного пациента). Однако стоит отметить лучшую переносимость больными Флорасана-Д в связи с более мягким и постепенным увеличением частоты дефекаций при его применении, в то время как на фоне терапии Резолором у отдельных пациентов отмечалось значительное учащение стула в течение недели приема препарата (до 27 дефекаций в неделю).

Таким образом, в лечении пациентов с СРК-З возможно применение в качестве монотерапии как пробиотиков, содержащих комплекс лакто и бифидобактерий, так и энтерокинетиков, восстанавливающих пропульсивную перистальтику кишечника.

Предположительно обе группы препаратов, в конечном итоге, позволяют разорвать *circulus vitiosus*, включающий в себя формирование периферической и центральной сенситизации, нарушение моторики и формирование симптомов. Однако

для проверки этой гипотезы требуются дополнительные исследования.

На сегодняшний день, вероятно, предпочтение следует отдавать препаратам с меньшим количеством побочных эффектов.

Выводы

1. Наличие взаимосвязи основных патогенетических механизмов СРК и его клинических симптомов с изменением состава кишечной микрофлоры делает целесообразным назначение пробиотиков пациентам данной группы.

2. Применение пробиотика Флорасан-Д у больных с СРК-З в течение 4 нед способствует достоверно более эффективному по сравнению с плацебо уменьшению боли в животе, учащению стула, улучшения качества жизни и нормализации состава кишечной микрофлоры.

3. Пробиотик Флорасан-Д и энтерокинетик Резолор при их применении у пациентов с СРК-З в течение 4 нед обладают сходной эффективностью в отношении уменьшения выраженности основных клинических симптомов заболевания, устранения СИБР, повышения уровня качества жизни.

4. Флорасан-Д лучше переносится больными, что связано с постепенным увеличением частоты стула на протяжении курса лечения.

Список литературы

1. Ардатская М.Ф. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
1. *Ardatskaya M.F.* Clinical significance of short-chain fatty acids at gastro-intestinal diseases: PhD degree thesis. M., 2003.
2. Воробьев А.А. Микробиология и иммунология. М.: Медицина, 1999.
2. *Vorob'yev A.A.* Microbiology and immunology. M.: Meditsina, 1999.
3. Звягинцева Т.Д., Гринднева С.В. Синдром раздраженного кишечника, дисбиоз, Энтерожермина. Новости медицины и фармации 2009; 17(291).
3. *Zvyagintseva T.D., Gridneva S.V.* Irritable bowel syndrome, dysbiosis, Enterogermina. News of medicine and pharmacy 2009; 17(291).
4. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. М.: МЕДпрессинформ, 2013.
4. *Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A.* Functional gastrointestinal disorders. M.: MEDpressinform, 2013.
5. Курбатова А.А. Патогенетическое и клиническое значение системы цитокинов и клаудинов у больных с синдромом раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.
5. *Kurbatova A.A.* Pathogenic and clinical value of cytokine and claudin system at irritable bowel syndrome: MD degree thesis. M., 2013.
6. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(5):17-27.
6. *Kuchumova S.Yu., Poluektova Ye.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T.* Physiological value of intestinal microflora. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21(5):17-27.
7. Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю., Шифрин О.С., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и возможности их коррекции. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(3):89-97.
7. *Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu., Shifrin O.S., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T.* Pathogenic value of changes of intestinal microflora at irritable bowel syndrome and treatment options. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(3):89-97.
8. Саблин О.А. Возможности энтерокинетической терапии нарушений моторики кишечника при запоре. Фарматека 2013; 255(2):1-6.
8. *Sablin O.A.* Potential of enterokinetic therapy of intestine motility disorders at constipation. Farmateka 2013; 255(2):1-6.
9. Briejer M.R., Akkermans L.M., Meulemans A.L. 5-HT-induced neurogenic relaxations of the guinea-pig proximal colon: investigation into the role of ATP and VIP in addition to nitric oxide. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol 1995; 351:126-35.
10. Cash B.D., Chey W.D. Review article: The role of serotonergic agents in the treatment of patients with primary chronic constipation. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22(11):1047-60.
11. Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G., Quigley E.M. Reviewarticle: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome-focus on lactic acid bacteria. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35(4):403-13.
12. 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.
13. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E., et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:2-26.
 14. Gershon M.D. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:184-93.
 15. Hosseini A., Nikfar S., Abdollahi M. Probiotics use to treat irritable bowel syndrome. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12:1323-34.
 16. Hoveyda N., et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:15.
 17. Kellow J.E., Eckersley G.M., Jones M. Enteric and central contributions to intestinal dysmotility in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1992; 37:168-74.
 18. Kerckhoffs A.P., Samsom M., van der Rest M.E., et al. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2009; 15:2887-92.
 19. Khan M.W., Kale A.A., Bere P., Vajjala S., Gounaris E., Pakanati K.C. Microbes, intestinal inflammation and probiotics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6:81-94.
 20. Lee K.N., Lee O.Y. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 21:20-7.
 21. Lewis S.J., Heaton K.W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(9):920-24.
 22. Malinen E., Rinttilä T., Kajander K., et al. Analysis of the microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:373-82.
 23. 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.
 24. Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A., Stagg A.J., Knight S.C. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:300-10.
 25. Nucera G., Gabrielli M., Lupascu A., Lauritano E.C., Santoliquido A., Cremonini F., Cammarota G., Tondi P., Pola P., Gasbarrini G., et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:1391-5.
 26. Ohland C., MacNaughton K. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298:807-19.
 27. Ohman 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.
 28. 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; 98:412-9.
 29. Quigley E.M. Intestinal dysmotility and the irritable bowel syndrome. *Ir J Med Sci* 1994; 163:560-1.
 30. Rajilić-Stojanović M., et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141:1792-801.
 31. Shah E.D., Basseri R.J., Chong K., Pimentel M. Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010; 55:2441-9.
 32. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston: Mass, 1993.
 33. Weaver M.E., Lowe N.K. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health* 1990; 13(4):227-36.

Ультразвуковое исследование в оценке состояния желудочно-кишечного тракта при сочетанной травме

А.С. Ермолов, О.А. Алексеечкина, Е.С. Владимирова,
Г.П. Титова, В.М. Абучина

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»
Департамента здравоохранения г. Москвы

Ultrasound investigation at examination of gastro-intestinal tract at combined trauma

A.S. Yermolov, O.A. Alekseyechkina, Ye.S. Vladimirova, G.P. Titova, V.M. Abuchina

Federal government-financed healthcare institution «Sklifosovsky Scientific research institute of emergency medicine» Moscow department of public healthcare

Цель исследования. Выявить особенности состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных с сочетанной травмой при помощи ультразвуковой диагностики.

Материал и методы. Проведен анализ результатов ультразвуковых исследований (УЗИ) у 48 больных с сочетанной травмой (36 мужчин, 12 женщин в возрасте 20–50 лет) с нарушением функций ЖКТ.

Сочетанная травма (грудь, живот, таз, позвоночник, конечности) имела у 41 пациента, у 7 преобладала закрытая черепно-мозговая травма. Всем больным при поступлении в стационар проводили УЗИ с целью исключения травмы органов брюшной полости. Пациенты были разделены на две группы: в первой ($n=27$) отсутствовали повреждения органов брюшной полости, операции не проводились, во второй группе больным с сочетанной травмой и закрытой травмой живота ($n=21$) выполнялись операции на органах брюшной полости.

Исследование органов брюшной полости проводили на ультразвуковых приборах среднего класса с конвексным (3,5 мГц) и линейным (7,5 мГц) датчиками. Оценивали по стандартной методике состояние органов брюшной полости на предмет травматических повреждений, определяли наличие свободной жидкости, осматривали забрюшинное пространство.

Aim of investigation. To determine ultrasound characteristics of *gastro-intestinal tract* (GIT) at combined trauma.

Material and methods. Data of *ultrasound investigations* (US) in 48 patients with combined trauma (36 men, 12 women, aged 20–50 years) with disorders of gastro-intestinal function were analyzed.

Combined trauma (of chest, abdomen, pelvis, spine, extremities) was diagnosed in 41 patients, in 7 cases closed craniocerebral trauma prevailed. All patients underwent US to rule out damage of abdominal organs at hospital admission. Patients have been divided into two groups: patients of the first ($n=27$) had no damage of abdominal organs, no surgery was carried out, patients of the second group had combined trauma and closed injury of abdomen ($n=21$) and subsequently abdominal surgery was performed.

Investigation of abdominal organs was carried out by medium class ultrasound devices with convex (3,5 mHz) and linear (7,5 mHz) probes. Abdominal organs were examined according to the standard protocol for signs of traumatic damage, presence of free fluid, retroperitoneum was examined as well.

Resected portions of the small intestine with adjacent damaged mesentery were subject to comparative histological examination at closed abdominal injury cases.

Алексеечкина Ольга Анатольевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением ультразвуковой диагностики НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Контактная информация: oalekseechkina@mail.ru; 129010, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, отделение ультразвуковой диагностики

Alekseyechkina Olga A — MD, head of department of ultrasound diagnostics, Sklifosovsky Scientific research institute of emergency medicine. Contact information: oalekseechkina@mail.ru; 129010, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya square, 3, Sklifosovsky Scientific research institute of emergency medicine, department of ultrasound diagnostics

Морфологическому изучению в сравнительном аспекте подлежали резецированные отрезки тонкой кишки с прилежащей поврежденной брыжейкой при закрытой травме живота.

Результаты. У всех 27 больных первой группы в посттравматическом периоде при УЗИ обнаружены признаки пареза кишечника. У 22 пациентов УЗИ-признаки динамической кишечной непроходимости выявлены на фоне забрюшинной гематомы, у 7 из них в процессе наблюдения отмечено ее нарастание, у 7 забрюшинная гематома была незначительной и имела тенденцию к рассасыванию. В 6 случаях обнаружена гематома брыжейки тонкой кишки, распространяющаяся из забрюшинного пространства. У 2 больных с переломом костей таза визуализирована гематома брыжейки сигмовидной ободочной кишки. Пять человек были со спинальной травмой.

В посттравматическом периоде из 27 больных первой группы у 19 с развивающейся полиорганной недостаточностью при УЗИ в динамике наблюдалось увеличение размеров печени, селезенки, почек. У 8 пациентов на 9-е сутки после травмы выявлен гастростаз, у 3 на 10–14-й день обнаружены признаки псевдомембранозного колита.

Во второй группе на 3-и сутки после выполненной операции отмечено нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ. При контрольном УЗИ у 11 больных с травмой брыжейки тонкой кишки выявлены признаки динамической кишечной непроходимости, у 4 из них с резекцией фрагмента кишки в раннем послеоперационном периоде обнаружены признаки нарушения кровообращения в тканях брыжейки. В результате проведенной консервативной терапии парез ЖКТ был устранен. У 2 больных после операции по поводу разрыва селезенки и у 2 с травмой мочевого пузыря зарегистрирована динамическая тонкокишечная непроходимость, которая по данным клинического и ультразвукового наблюдения после консервативного лечения разрешилась.

Из 6 больных с травмой кишечника у 2 после ушивания ран тонкой кишки медикаментозная терапия привела к разрешению пареза кишечника. У 1 из 4 больных с резекцией фрагмента тонкой кишки и признаками динамической кишечной непроходимости в ходе консервативного лечения проходимость кишечника была восстановлена. Трое пациентов с возникшей механической тонкокишечной непроходимостью на фоне спаечного процесса были оперированы.

Выводы. Ультразвуковое исследование, проводимое в динамике в посттравматическом периоде пациентам с сочетанной травмой, дает возможность в ранние сроки дифференцировать динамическую и механическую тонкокишечную непроходимость, что определяет показания к хирургическому вмешательству.

Применение данного метода позволяет выявить посттравматические изменения кишечной стенки на фоне развившейся динамической тонкокишечной непроходимости, что может изменить тактику лечения этих больных.

УЗИ, проводимое в послеоперационном периоде пациентам с гематомами брыжейки тонкой кишки

Results. In 27 patients of the first group US revealed signs of ileus in posttraumatic period. In 22 patients US-signs of dynamic ileus were revealed on a background of retroperitoneal hematoma, in 7 cases dynamic examination revealed its enlargement, in the other 7 cases retroperitoneal hematoma was small with tendency to spontaneous resolution. In 6 cases mesenteric hematoma of the small intestine, extending to retroperitoneum was found out. In 2 patients with pelvic bones fracture hematoma of sigmoid colon mesentery was visualized. Five patients had spinal trauma.

In posttraumatic period in 19 of 27 first group patients with onset of multiorgan failure dynamic US demonstrated liver, spleen and kidney enlargement. In 8 patients gastric stasis was revealed at the 9 day after trauma, in 3 cases — on the 10–14 day signs of pseudomembranous colitis were found out.

In the second group at the 3rd day after surgery disorder of motor and evacuatory function of GIT was found. At US control in 11 patients with small intestine mesentery trauma signs of dynamic ileus were revealed, in 4 of them after resection of intestinal segment signs of mesenteric circulation disorder at the early postoperative period were found out. As a result of conservative therapy paresis of the gut was eliminated. In 2 patients after operation for splenic rupture and in 2 patients with urinary bladder trauma dynamic smallintestinal ileus was diagnosed with subsequent resolution according to clinical and ultrasound data after conservative treatment.

In 2 of 6 patients with intestinal trauma after suture application pharmaceutical therapy resulted in resolution of intestinal paresis. In 1 of 4 patients with resection of small intestine and signs of dynamic ileus intestinal function was restored under conservative treatment. Three patients with mechanical smallintestinal obstruction on a background of abdominal adhesions were operated.

Conclusions. The dynamic ultrasound investigation in posttraumatic period after combined trauma helps to differentiate dynamic and mechanical smallintestinal obstruction and determine indications to surgical intervention in early terms.

Application of this method allows to reveal intestinal posttraumatic changes on background of dynamic smallintestinal obstruction that may require revision of treatment approach.

US in postoperative period at hematomas of smallintestinal mesentery without disorder of integrity of intestine, reveals disorders of gastrointestinal motility and development of paresis of intestine which aggravates circulation disorders in intestinal wall and can result in irreversible changes.

Color Doppler flow mapping mode of ultrasound investigation at extensive hematomas of mesentery helps to detect thrombosis of mesenteric veins, occlusion of stem arteries that provides surgeons with essential information to choose treatment tactics, and in some cases to predict course of disease.

Key words: ultrasound diagnostics, gastro-intestinal tract, combined trauma.

без нарушения целостности кишки, выявляет нарушения моторики ЖКТ и развитие пареза кишечника, который усугубляет расстройства кровообращения в кишечной стенке и может привести к необратимым изменениям.

Ультразвуковое исследование в режиме цветного доплеровского картирования при обширных гематомах брыжейки помогает выявить тромбоз брыжеечных вен, окклюзию артериальных стволов, что дает возможность хирургам определить необходимую тактику лечения, а в ряде случаев прогнозировать течение патологического процесса.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, желудочно-кишечный тракт, сочетанная травма.

Сочетанная травма с повреждением костно-мышечной системы, органов грудной клетки и брюшной полости, забрюшинного пространства часто сопровождается морфофункциональными изменениями *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) вследствие шока, централизации кровообращения и гипоксии, что приводит к нарушению моторной, эвакуаторной, переваривающей и всасывательной функций [1, 2, 10–12].

Полиорганная недостаточность (ПОН), нередко сопровождающая сочетанную травму, проявляется расстройствами микроциркуляции и проницаемости кишечной стенки, выраженным парезом, образованием острых эрозий и язв, появлением выпота в брюшной полости, что вызывает дисфункцию ЖКТ. Гипоксическое повреждение его слизистой оболочки сопровождается проникновением эндотоксинов и бактерий в мезентериальные лимфатические узлы, а затем и в кровь, что может привести к сепсису [3–5].

В работах последних лет показано, что внутрибрюшная гипертензия, развивающаяся в результате пареза ЖКТ, негативно сказывается на функционировании всех органов и систем организма. При этом снижается сердечный выброс, ограничивается легочная вентиляция, угнетается функция почек, нарушается кровоснабжение внутренних органов и развивается полиорганная недостаточность, что обуславливает высокую летальность [6–9].

Цель работы — выявить особенности состояния желудочно-кишечного тракта у больных с сочетанной травмой при помощи ультразвуковой диагностики.

Материал и методы исследования

Проведен анализ результатов *ультразвуковых исследований* (УЗИ) при сочетанной травме у 48 больных (36 мужчин, 12 женщин в возрасте 20–50 лет) с нарушением функций желудочно-кишечного тракта. У 41 пациента имелась соче-

танная травма груди, живота, таза, позвоночника, конечностей, у 7 — *закрытая черепно-мозговая травма* (ЗЧМТ).

Тяжесть повреждений оценивали по сокращенной шкале AIS (Abbreviated Injury Scale), с учетом рекомендаций Американской ассоциации хирургов по травме (2002). Из 48 больных с выявленными при УЗИ нарушениями функций ЖКТ у 23 *индекс степени тяжести травмы* (ISS) оценен в 20–30 баллов, у 16 — в 31–40 баллов, у 9 — в 41–50 баллов.

Обследуемые были разделены на две группы (см. таблицу). В первую группу входили 27 больных, не оперированных на органах брюшной полости: 7 с ЗЧМТ, 5 со спинальной травмой, 8 с переломом ребер и травмой легкого и конечностей, 7 с сочетанием переломов конечностей, таза, ребер. Во вторую группу включен 21 оперированный пациент: 13 с разрывом брыжейки тонкой кишки, 4 с травмой тонкой и толстой кишки, 2 с разрывом селезенки (1 из них с разрывом купола диафрагмы слева), 2 с переломом костей таза и внебрюшинным разрывом мочевого пузыря. У всех больных в послеоперационном периоде отмечено нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника.

Исследования проводили на ультразвуковых приборах среднего класса с датчиками конвексным 3,5 мГц и линейным 7,5 мГц. Оценивали по стандартной методике состояние органов брюшной полости — печени, почек, селезенки, желчного пузыря, поджелудочной железы, желудка, определяли наличие свободной жидкости, осматривали петли кишечника, забрюшинное пространство.

Желудок исследовали при установке датчика в эпигастрии с визуализацией левой доли печени, поджелудочной железы, антрального отдела; оценивали толщину его стенок и содержимое. Гастростаз определяли при размещении датчика слева по подмышечным линиям и в левом подреберье. Селезенку визуализировали в продольном срезе: при направлении сканирующей поверхно-

Распределение больных по группам

Сочетанная травма	Первая группа — не оперированные на органах брюшной полости, <i>n</i> =27		Вторая группа — оперированные на органах брюшной полости, <i>n</i> =21	
	Мужчин 23	Женщин 4	Мужчин 13	Женщин 8
Превалирует ЗЧМТ	5	2	—	—
Превалирует спинальная травма	5	—	—	—
Травма грудной клетки, конечностей	6	2	—	—
Перелом костей таза, ребер, конечностей	7	—	1	1
Закрытая травма живота (ЗТЖ), травма ребер	—	—	12	7
Всего ...	23	4	13	8

сти к срединной линии выявлялся увеличенный в размерах желудок в виде объемного жидкостного образования овальной формы.

При установке датчика слева в мезогастрии осматривали петли тощей кишки, смещая датчик в гипогастрий и правую подвздошную область, оценивали состояние подвздошной кишки. Измеряли диаметр кишки и толщину стенки, определяли характер движения кишечного содержимого, наблюдали в динамике его эвакуацию из желудка, устанавливали степень расширения петель и толщину стенки тонкой кишки, наличие (отсутствие) перистальтики, пропульсивного или маятникообразного движения кишечного содержимого.

Датчиком, установленным продольно по срединной линии, визуализировали продольный срез брюшной аорты и устья чревного ствола, *верхней брыжеечной артерии* (ВБА), проходимость которых определяли в режиме *цветного доплеровского картирования* (ЦДК). ВБА прослеживали до деления ее на сосуды 2, 3, 4-го порядка. Ткани брыжейки исследовали по брыжеечному краю тонкой кишки. В режиме ЦДК прокрашивали артерии и вены брыжейки.

Ультразвуковое исследование брюшной полости с доплерографией проводили для определения степени функциональных изменений ЖКТ в послеоперационном периоде с характеристикой артериального и венозного кровотока в системе ВБА и стенках тонкой кишки.

Верификацию результатов УЗИ осуществляли на основании интраоперационных данных 21 пациента и морфологического исследования в 7 случаях.

Результаты исследования

У 22 больных с переломами костей таза, позвоночника обнаружена забрюшинная гематома, распространяющаяся в ткани брыжейки тонкой и сигмовидной ободочной кишки. Диагностированы следующие посттравматические изменения, на фоне которых развилась динамическая кишеч-



Рис. 1. Расширение петель тонкой кишки (1 — петли тонкой кишки с жидкостным содержимым, 2 — ткани брыжейки тонкой кишки)

ная непроходимость: у 14 больных с переломами костей таза, позвоночника — забрюшинная гематома, у 6 — гематома брыжейки тонкой кишки, забрюшинная гематома, у 2 пациентов с переломами костей таза — гематома брыжейки сигмовидной ободочной кишки, забрюшинная гематома, у 5 превалировала травма позвоночника. Перечисленные посттравматические изменения могут привести к нарушению функции желудочно-кишечного тракта и усугубить тяжелое состояние пациентов с сочетанной травмой.

При поступлении пациентов в клинику во время проведения УЗИ изменения забрюшинного пространства могут быть минимальными в виде узких анэхогенных зон с их расширением в процессе динамического УЗ-сопровождения и формированием забрюшинной гематомы. Начиная с 3-х суток у этих больных при УЗИ отмечено расширение тонкой кишки до 3,5 см с жидкостным содержимым в просвете и маятникообразным движением кишечного содержимого, сохранявшимся на протяжении 5 сут. После проведения консер-



Рис. 2. Забрюшинная гематома с расширением параколону слева (1 — нижний полюс почки, 2 — геморагическое пропитывание забрюшинной клетчатки, 3 — подвздошная мышца)



Рис. 4. Гематома брыжейки сигмовидной ободочной кишки (1 — свободная жидкость, 2 — фрагмент сигмовидной кишки, 3 — гематома брыжейки кишки)



Рис. 3. Гематома брыжейки тонкой кишки с распространением ее из забрюшинного пространства (1 — свободная жидкость в брюшной полости, 2 — тонкая кишка, 3 — гематома брыжейки)



Рис. 5. Воспалительные изменения стенок ободочной кишки при псевдомембранозном колите (1 — стенка ободочной кишки, 2 — просвет кишки)

вативной терапии в последующем перистальтика восстанавливалась (рис. 1).

У 22 больных первой группы ультразвуковые признаки динамической кишечной непроходимости выявлены на фоне имеющейся забрюшинной гематомы (рис. 2).

У 7 из 22 пациентов забрюшинная гематома была незначительной в виде жидкостного пропитывания клетчатки и имела тенденцию к рассасыванию. У 6 больных выявлена гематома брыжейки тонкой кишки, распространяющаяся из забрюшинного пространства (рис. 3), — в процессе наблюдения она оставалась стабильной.

У 2 обследуемых с переломом костей таза на фоне пареза кишечника визуализирована гематома брыжейки сигмовидной ободочной кишки (рис. 4).

У 5 пациентов со спинальной травмой со 2-х суток при УЗИ фиксировалось нарушение мотор-

но-эвакуаторной функции кишечника на протяжении 5–7 дней, что требовало ультразвукового контроля и проведения соответствующей терапии.

В посттравматическом периоде из 27 больных первой группы у 19 с развивающейся полиорганной недостаточностью при УЗИ в динамике наблюдалось увеличение размеров печени, селезенки, почек У 8 пациентов на 9-е сутки диагностирован гастростаз.

У 3 пациентов с превалирующей ЗЧМТ и сочетанной травмой без повреждения внутренних органов при формировании полиорганной недостаточности на фоне проводившейся антибактериальной терапии во время УЗИ выявлены воспалительные изменения стенок ободочной кишки на всем протяжении; высказано предположение о наличии псевдомембранозного колита (рис. 5), что подтверждено клинически и микробиологически.



Рис. 6. Тромбоз вен брыжейки тонкой кишки (1 — ткани брыжейки, 2 — расширенные вены без кровотока)

Всем больным первой группы проводилась консервативная терапия, направленная на разрешение динамической кишечной непроходимости; показаний к хирургическому лечению не было.

Во второй группе пациенты (21) были оперированы на органах брюшной полости при поступлении в клинику. Интраоперационно у них выявлены следующие травмы внутренних органов: разрыв брыжейки тонкой кишки с повреждением кишечной стенки (4), без повреждения кишечника (7), проникающая травма тонкой кишки (4), ушиб кишечной стенки (2), разрыв селезенки (2), внебрюшинный разрыв мочевого пузыря (2). У всех больных в послеоперационном периоде на 2–3-и сутки отмечено нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ в виде расширения тонкой кишки до 3–4 см с жидкостным содержимым в просвете; имелись вялые перистальтические движения.

У 4 больных с разрывом брыжейки тонкой кишки и повреждением кишечной стенки после выполненной резекции фрагмента кишки в раннем послеоперационном периоде на фоне пареза кишечника при УЗИ обнаружены признаки нарушения кровообращения в тканях брыжейки. В режиме ЦДК сосуды брыжейки визуализировались нечетко из-за их сдавления. В тканях брыжейки повышенной эхогенности прослеживались отдельные проходимые артерии и вены, выявлены также расширенные вены без кровотока с тромбоцитарными массами в просвете (рис. 6).

После проведения консервативной терапии парез ЖКТ разрешился. У 7 пациентов на 3–4-е сутки петли тонкой кишки оставались расширенными с жидкостным содержимым, стенки не утолщены. Клинически отмечены признаки динамической тонкокишечной непроходимости. После медикаментозного лечения парез разрешился.

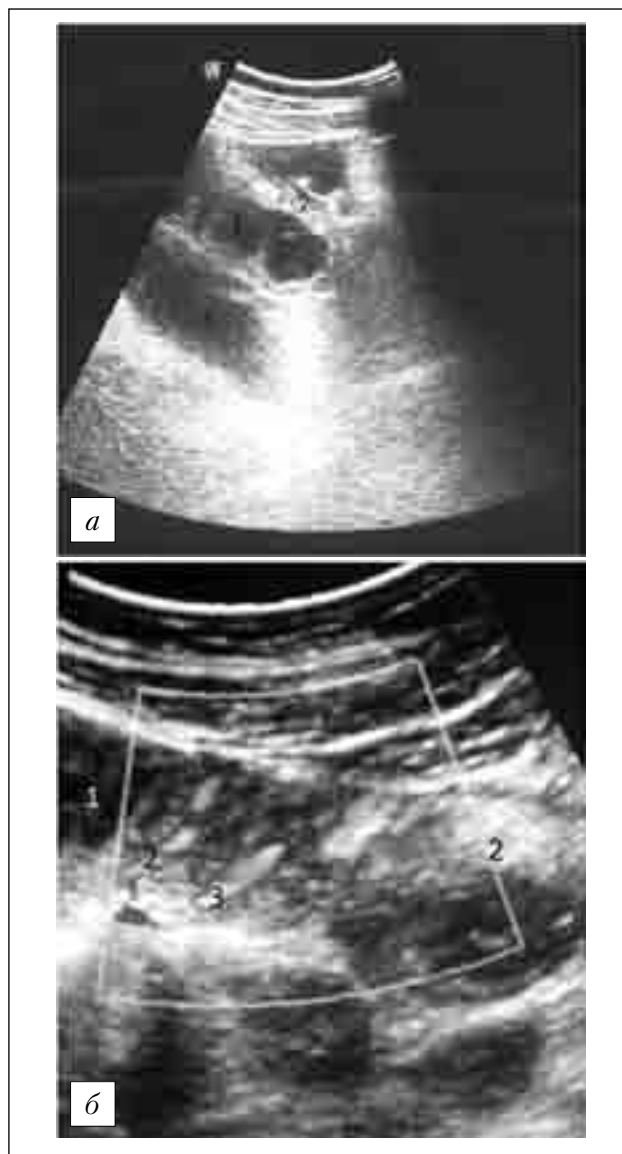


Рис. 7. Динамическая кишечная непроходимость, состояние после резекции фрагмента тонкой кишки, межкишечный анастомоз (а), в режиме ЦДК кровотока в складках слизистой перед анастомозом (б). 1 — просвет тонкой кишки, 2 — межкишечный анастомоз, 3 — артериальная сеть в стенке кишки

У 2 больных после операции по поводу разрыва селезенки и у 2 с травмой мочевого пузыря выявлены признаки динамической тонкокишечной непроходимости, в процессе клинического и ультразвукового наблюдения после проведения консервативной терапии зарегистрирована положительная динамика.

Из 6 больных с травмой кишечника у 2 после ушивания ран тонкой кишки в результате проведения медикаментозного лечения явления пареза кишечника регрессировали. У 1 из 4 больных после резекции фрагмента тонкой кишки с признаками динамической кишечной непроходимости в послеоперационном периоде петли кишечника были расширены с жидкостным содержимым в



Рис. 8. Тонкокишечная непроходимость (1 — свободная жидкость, 2 — расширенный фрагмент тонкой кишки)

просвете и маятникообразным движением кишечного содержимого; в режиме ЦДК в стенках и складках слизистой оболочки прослеживался артериальный кровоток. Лоцировался межкишечный анастомоз с утолщением стенки кишки с наложенными швами в виде гиперэхогенных включений; в режиме ЦДК кровоток был обеднен (рис. 7). В результате проведения консервативной терапии парез разрешился, проходимость кишечника была восстановлена.

У 3 оперированных больных с травмой тонкой кишки и выполненной резекцией фрагмента кишки на 5-е сутки после операции зафиксировано развитие спаечной тонкокишечной непроходимости. При динамическом ультразвуковом исследовании у пациентов сохранялись расширенные петли кишки диаметром 3,0–3,5 см с маятникообразным движением кишечного содержимого. На 5–7-е сутки межпетельно появилась свободная жидкость, а также отмечены асимметрия диаметра петель тонкой кишки от 1,8 до 4,0 см, в расширенном фрагменте кишки — маятникообразное движение кишечного содержимого, что указывало на наличие механической тонкокишечной непроходимости (рис. 8).

На 6–7-е сутки в связи с отрицательной динамикой больным выполнены релапаротомия, рассечение спаек, назоинтестинальная интубация кишечника.

Из 6 пациентов с травмой кишечника у 2 имелось повреждение серозной оболочки ободочной кишки, в послеоперационном периоде при УЗИ отмечено расширение гаустр и выраженное вздутие кишечника. После проведения консервативной терапии наблюдалась положительная динамика. Приводим два клинических случая.

Больной Н. 42 лет с сочетанной травмой, забрюшинной гематомой и внебрюшинным разрывом мочевого пузыря был оперирован из внебрю-

шинного доступа, наложена эпицистостома. С 3-х суток после операции появились ультразвуковые признаки динамической кишечной непроходимости, на 5-е сутки отмечена отрицательная динамика с появлением небольшого количества свободной жидкости межпетельно, выявлено расширение тонкой кишки до 4,0 см. В гипогастрии обнаружен повышенной эхогенности фрагмент тонкой кишки с локальным утолщением стенки до 7 мм, отеком подслизистого слоя, гиперэхогенной слизистой со сглаженными складками на протяжении 4,5 см.

Все вышесказанное соответствовало динамической тонкокишечной непроходимости, было высказано предположение о нарушении кровоснабжения кишечной стенки. Больной оперирован, обнаружен ушиб стенки подвздошной кишки с очаговым нарушением кровообращения на фоне динамической тонкокишечной непроходимости. Выполнены лапаротомия, назоинтестинальная интубация тонкой кишки, дренирование брюшной полости. Травма мочевого пузыря и ушиб кишечной стенки привели к развитию динамической тонкокишечной непроходимости и неокклюзионному нарушению кровообращения кишечной стенки вследствие ее перерастяжения. После проведения консервативной терапии отмечена положительная динамика, больной выписан.

Пациент Е. 45 лет с тяжелой сочетанной травмой был переведен из другого стационара на 2-е сутки после операции по поводу повреждения селезенки и гемоперитонеума. На 3-и сутки после операции при УЗИ выявлены расширенные до 3,5 см петли тонкой кишки с жидкостным содержимым в просвете, перистальтика резко замедлена. При повторном УЗИ на 5–7-е сутки отмечена асимметрия диаметра кишки: в левых отделах брюшной полости и гипогастрии слева определялись петли тонкой кишки диаметром 4,0 см с маятникообразным движением кишечного содержимого; справа в мезо- и гипогастрии подвздошная кишка диаметром 1,8 см. В гипогастрии справа лоцировался фрагмент подвздошной кишки с утолщенными стенками до 5 мм. Ткани брыжейки тонкой кишки были повышенной эхогенности (рис. 9).

Ультразвуковое заключение: признаки механической тонкокишечной непроходимости, воспалительные (ишемические?) изменения стенки подвздошной кишки, инфильтрация брыжейки тонкой кишки. При УЗИ плевральных полостей выявлены признаки абсцедирования гематомы правого легкого. Нарастала дыхательная недостаточность. На 10-е сутки на фоне сепсиса и прогрессирующей полиорганной недостаточности больной умер. На секции обнаружены межпетельный конгломерат с вовлечением брыжейки тонкой кишки, механическая тонкокишечная непроходимость. В терминальном отделе подвздошной кишки выявлена внутрстеночная гематома (ушиб кишечной стенки), а также травма и множествен-



Рис. 9. Межпетельный конгломерат, ушиб кишечной стенки (1 — расширенные петли тонкой кишки, 2 — утолщение стенки кишки, 3 — фрагмент толстой кишки, 4 — инфильтрация тканей брыжейки тонкой кишки, 5 — свободная жидкость межпетельно)

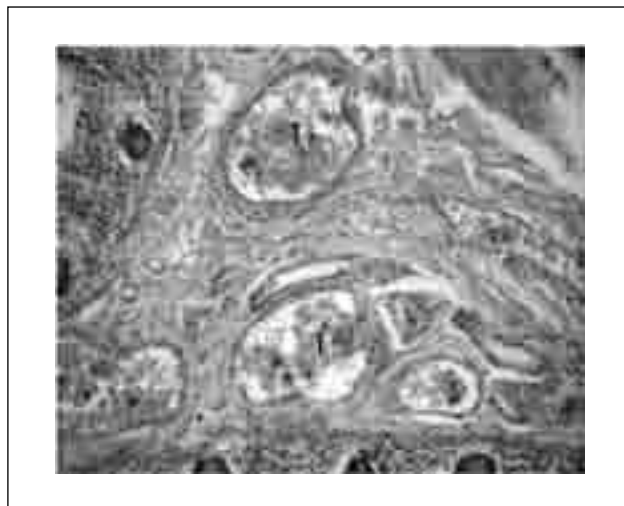


Рис. 10. Морфологические изменения в тонкой кишке при ЗТЖ (1 — полнокровие сосудов подслизистого слоя, окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$)

ные абсцессы правого легкого, что подтвердило ультразвуковые находки.

С целью верификации ультразвуковых данных и морфологического изучения поврежденной стенки кишечника у 4 больных с ЗТЖ проведены гистологические и гистохимические исследования резецированных отрезков кишки и прилежащей брыжейки с кровоизлияниями или без них. Во всех случаях травмированная стенка кишки была отечная, складки слизистой умеренно сглажены и слегка расправлены. Отек стенки проявлялся расширением подслизистого и мышечного слоев с разобщением мышечных волокон. Тяжелые гипоксические и контрактурные некробиотические изменения сократительного аппарата клеток объясняют нарушения перистальтики этого фрагмента кишки.

У 3 пострадавших с ЗТЖ и обширными гематомами брыжейки без нарушения целостности тонкой кишки при проведении морфологических исследований резецированной во время операции тонкой кишки гистологически в жировой ткани брыжейки выявлены разные по масштабу и плотности имбибиции эритроцитами кровоизлияния. Они локализовались периваскулярно. В 2 случаях гематома брыжейки распространялась на стенку кишки, не проникая в наружный мышечный слой. Кровоснабжение подслизистого слоя отличалось неравномерным полнокровием кровеносных сосудов: одни вены были дилатированы, полнокровны, другие — в состоянии стаза с заполнением просвета плотно расположенными неизменными или гемолизированными эритроцитами. На некоторых участках артерии и вены подслизистого слоя имели узкие спавшиеся просветы с наличием лишь плазменного тока (рис. 10).

Нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, выявляемые при УЗИ, объясняется морфологическими исследованиями, которые показывают, что в стенках тонкой кишки, прилежащей к гематоме брыжейки, развиваются острые сосудистые, тяжелые дистрофические и некробиотические изменения, обуславливающие расстройство не только моторики органа, но и его жизнеспособности.

Обсуждение результатов исследования

Полученные нами материалы по оценке состояния кишечника у больных с сочетанной травмой с использованием ультразвукового метода исследования свидетельствуют о том, что у этой категории больных наряду с общими патофизиологическими изменениями в организме имеются выраженные нарушения со стороны ЖКТ, что проявляется функциональными расстройствами его моторной функции.

Отмечено, что ультразвуковое наблюдение за динамикой эвакуации кишечного содержимого из тонкой кишки дает возможность своевременно обнаружить признаки динамической и механической кишечной непроходимости и в ряде случаев изменить тактику лечения.

Наличие гематом брыжейки тонкой и толстой кишки приводит к нарушению кровообращения и иннервации в их стенках, что ухудшает продвижение кишечного химуса и, в свою очередь, может усугубить кишечную непроходимость.

Исследования гемодинамики брыжейки тонкой кишки и кишечной стенки с использованием ЦДК позволило выявить развитие различного

рода осложнений со стороны неповрежденной кишечной стенки у больных с сочетанной травмой. Особое место при УЗИ органов брюшной полости у таких больных занимает своевременное выявление травмы кишечной стенки, поскольку этот вид повреждения при несоответствующем лечении может привести к тяжелым, иногда смертельным, осложнениям.

Комплексная оценка ультразвуковых признаков, таких как размеры печени, селезенки, почек, структура кишечной стенки (слизистая, подслизистый слой, висцеральная брюшина), оценка перистальтики, мезентериального кровотока позволяют своевременно выявить признаки развития ПОН. Именно эти свойства УЗИ делают его незаменимым для диагностики при сочетанной травме как с повреждением, так и без повреждения органов брюшной полости. Данный метод дает возможность уже на ранних этапах выявления признаков ПОН назначить соответствующую терапию.

Выводы

Ультразвуковое исследование в динамике, проводимое в посттравматическом периоде пациентам

с сочетанной травмой, позволяет в ранние сроки дифференцировать динамическую и механическую тонкокишечную непроходимость, что определяет показания к хирургическому лечению.

Данные, получаемые при использовании указанного метода, помогают выявить посттравматические изменения кишечной стенки на фоне развившейся динамической тонкокишечной непроходимости, что может изменить тактику лечения этих больных.

УЗИ, проводимое в послеоперационном периоде пациентам с гематомами брыжейки тонкой кишки без нарушения ее целостности, выявляет расстройства моторики ЖКТ и развитие пареза кишечника, который усугубляет изменения кровообращения в кишечной стенке и может привести к необратимым изменениям.

Ультразвуковое исследование в режиме цветного доплеровского картирования при обширных гематомах брыжейки позволяет распознать тромбоз вен брыжейки, окклюзию артериальных стволов, что дает возможность хирургам определить тактику лечения этих пациентов, а в ряде случаев прогнозировать течение патологического процесса.

Список литературы

1. Ермолов А.С., Попова Т.С., Пахомова Г.В., Утешев Н.С. Синдром кишечной недостаточности в неотложной хирургии (от теории к практике). М.: МедЭксперт Пресс, 2005.
1. Yermolov A.S., Popova T.S., Pakhomova G.V., Uteshev N.S. Intestinal failure syndrome at surgical emergencies (from theory to practice). M.: MedEkspert Press, 2005.
2. Гельфанд Б.Р., Гурьянов В.А., Мамонтова О.А., Кириенко П.А., Попов Т.В., Лукашин О.В. Профилактика стресс-повреждений желудка у больных в критических состояниях. Инфекции в хирургии 2007; 2:14-20.
2. Gelfand B.R., Guryanov V.A., Mamontova O.A., Kirienko P.A., Popov T.V., Lukashin O.V. Prevention of stress-related stomach damages at critical state patients. Infektsii v khirurgii 2007; 2:14-20.
3. Саенко В.Ф., Десятерик В.И., Перцева Т.А., Шаповалюк В.В. Сепсис и полиорганная недостаточность. Кривой Рог: «Минерал», 2005.
3. Sayenko V.F., Desyaterik V.I., Pertseva T.A., Shapovalyuk V.V. Sepsis and multiple organ failure. Krivoy Rog: "Mineral", 2005.
4. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы. Вестник интенсивной терапии 1999; 3:13-24.
4. Leyderman I.N. Syndrome of multiorgan failure (MOF). Metabolic basics. The bulletin of intensive care therapy 1999; 3:13-24.
5. Гаїдук С.В. Клинико-патофизиологическое обоснование ранней диагностики синдрома полиорганной недостаточности и висцеральных осложнений у пострадавших с политравмой: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2009.
5. Gayduk S.V. Clinical and pathophysiological substantiation of early diagnostics of multiorgan failure syndrome and visceral complications at polytrauma: PhD degree thesis. SPb, 2009.
6. Абакумов М.М., Смоляр А.Н. Значение синдрома высокого внутрибрюшного давления в хирургической практике. Хирургия 2003; 12:66-72.
6. Abakumov M.M., Smolyar A.N. Significance of high intraabdominal pressure syndrome in surgical practice. Khirurgiya 2003; 12:66-72.
7. Кобиашвили М.Г. Патогенез, предупреждение и коррекция энтеральной недостаточности как основа дифференцированного подхода к нутриционной поддержке у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2003.
7. Kobiashvili M.G. Pathogenesis, prevention and treatment of enteral failure as basis of differentiated nutritional support at severe combined trauma: PhD degree thesis. SPb, 2003.
8. Гинзбург Л.Б. Профилактика и лечение повышенного внутрибрюшного давления у больных с перитонитом и острой кишечной непроходимостью: Дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2009.
8. Ginzburg L.B. Prevention and treatment of increased intraabdominal pressure at peritonitis and acute ileus: MD degree thesis. Samara, 2009.
9. Макарова Е.Е. Роль ультразвукового исследования в диагностике острой тонкокишечной непроходимости: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
9. Makarova Ye.Ye. The role of ultrasound investigation in diagnostics of acute smallintestinal obstruction: MD degree thesis. M., 2005.
10. Пасько В.Г. Интенсивная терапия полиорганной недостаточности у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
10. Pas'ko V.G. Intensive therapy at multiorgan failure at severe combined trauma: PhD degree thesis. M., 2008.
11. Пасько В.Г. Лечение полиорганной недостаточности у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой (обзор, ГВКГ им. Н.Н. Бурденко). Новости анестезиол реаниматол 2008; 3:3-30.
11. Pas'ko V.G. Treatment of multiorgan failure at severe combined trauma (review, Burdenko General Military Clinical Hospital). Novosti anesteziol reanimatol 2008; 3:3-30.
12. Fruhwald S., Holzer P., Metzler H. Intestinal motility disturbances in intensive care patients patogenesis and clinical impact. Intensive Care Med 2007; 33(1):36-44.

Алкогольная болезнь печени: первичная и вторичная профилактика

С.В. Плюснин¹, К.В. Ивашкин², А.Н. Бобров¹,
С.А. Белякин¹, И.В. Плюснина¹

¹ Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого,
Москва, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Alcohol-induced liver disease: primary and secondary prevention

S.V. Plyusnin¹, K.V. Ivashkin², A.N. Bobrov¹, S.A. Belyakin¹, I.V. Plyusnina¹

¹ Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation.

² State educational government-financed institution of higher professional education
«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Повысить информированность врачей и населения в вопросах, связанных с злоупотреблением алкоголем, а также ознакомить с тактикой лечения пациентов, страдающих алкогольной болезнью. Обосновать необходимость проведения первичной и вторичной профилактики.

Основные положения. Меры по борьбе с алкоголизмом должны быть в первую очередь направлены на профилактику данного заболевания. Первичную профилактику необходимо сосредоточить на снижении или исключении потребления алкоголя. Требуется повышать уровень образованности населения и развеивать мифы о безопасных, и тем более полезных дозах алкоголя. Вторичная профилактика предполагает использование соответствующей терапии с применением метаболических препаратов (гепатопротекторов).

Заключение. Алкоголь — основной этиологический фактор цирроза печени в России. Скорейшее изменение ситуации со злоупотреблением алкоголем необходимо для уменьшения заболеваемости и смертности. Проводимые профилактические мероприятия должны быть направлены на изменение устоявшихся стереотипов в отношении алкоголя среди врачей и населения.

Ключевые слова: алкоголь, цирроз печени, гепатопротекторы, профилактика.

The aim of review. To keep doctors and population in the picture of alcohol abuse issues and to acquaint with treatment approach at alcoholic disease, to prove necessity of primary and secondary prophylaxis.

Key points. Alcoholism control efforts should be directed first of all on prevention of this disease. Primary prophylaxis is necessary for decrease or stop of alcohol consumption. It is required to educate population and to unveil myths about safe, and the more so useful doses of alcohol. Secondary prophylaxis includes application of specific therapy with application of metabolic agents (hepatoprotectors).

Conclusion. Alcohol is the main etiological factor of liver cirrhosis in Russia. Prompt change of situation with alcohol abuse is required for reduction of morbidity and mortality. Preventive actions should be directed on change of embedded stereotypes of doctors and population in relation to alcohol intake.

Key words: alcohol, liver cirrhosis, hepatoprotectors, prevention.

Плюснин Сергей Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор. Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого. Контактная информация: Plsv@mail.ru
Plyusnin Sergey V — MD, PhD, professor. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital. Contact information: Plsv@mail.ru

20 октября 2014 г. министр здравоохранения России докладывала Президенту Российской Федерации о демографической ситуации в нашей стране. В.И. Скворцовой было отмечено, что среди причин смерти у мужчин на первое место вышли внешние причины, связанные прежде всего с употреблением алкоголя и теми несчастными случаями, которые сопряжены с его приемом. Среди причин смерти у женщин первое место разделили алкоголь и сосудистые поражения мозга — инсульты.

В России ежедневно от *цирроза печени* (ЦП) умирает 150 человек, из них 100 — в трудоспособном возрасте [1].

Во всем мире ЦП занимает 9-е место среди регистрируемых причин смерти, а в России — 6-е место, обгоняя смертность при таких грозных заболеваниях, как рак желудка, рак толстой кишки, инфекционные болезни [1, 2].

Этиология ЦП различна. Но главным этиологическим фактором является *хроническая алкогольная интоксикация* (ХАИ) [2–5].

Установлено, что увеличение потребления алкоголя на 1 л на душу населения в год вызывает повышение числа летальных исходов от цирроза у мужчин на 32%, у женщин — на 17% [5].

Взаимосвязь приема алкоголя и ЦП подтверждается исследованиями выдающегося русского врача, профессора А.И. Хазанова, установившего снижение смертности от ЦП в 3 раза в период антиалкогольной кампании, осуществлявшейся в 1985–1989 гг. [4].

По нашим данным, полученным в ходе 15-летнего исследования, у 77% умерших от ЦП в трудоспособном возрасте, именно употребление алкоголя привело к развитию цирроза и летальному исходу. Второе место с большим отрывом занимает ЦП, обусловленный вирусом гепатита В [2, 3].

Следовательно, основой первичной профилактики цирроза печени вообще и алкогольного цирроза в частности должно быть устранение причин и условий хронической алкогольной интоксикации.

Причины ХАИ разные — экономические, социальные, медицинские. Среди медицинских причин важными являются следующие: признание частью российских врачей полезных доз алкоголя; незнание медицинскими работниками и населением результатов научных исследований, доказывающих отсутствие безопасных доз спиртного; уверенность части общества в том, что качественный, официально произведенный алкоголь безопасен, а цирроз печени может возникнуть только от контрафактной алкогольной продукции; ошибочное представление и врачей, и пациентов о существовании большого арсенала лекарственных средств, излечивающих различные формы *алкогольной болезни печени* (АБП).

Результаты анкетирования, проведенного нами в разных городах России, показывают, что 100% кардиологов и 60% врачей других специальностей считают полезным употребление одной рюмки водки или одного бокала вина в день. В первичной профилактике ХАИ целесообразно развенчание глубоко пустившего корни, даже во врачебную среду, заблуждения о том, что «употребление алкоголя не только безопасно, но и полезно» [4]. Особенно часто этот миф используется кардиологами, что показало проведенное анкетирование, а вслед за кардиологами — и пациентами, страдающими заболеваниями сердца и сосудов. При этом отвергаются установленные великим С.П. Боткиным еще в 1867 г. научно доказанные факты, свидетельствующие о том, что длительное употребление алкоголя вызывает патологические изменения как в сердечной мышце, так и в венечных артериях и вегетативных узлах сердца; у умерших больных выявляется склероз сосудистых стенок [6]. То есть алкоголь не предотвращает развитие коронарного атеросклероза, а вызывает его.

Некоторые кардиологи обычно ссылаются на исследования, по данным которых люди, потребляющие алкоголь в дозе 30–40 граммов в сутки, якобы живут дольше, чем те, кто не принимает его вовсе, так называемая *J-кривая*. По сообщением ВОЗ, в большинстве исследований в группу не употреблявших алкоголь включались чаще всего либо инвалиды с детства, либо бывшие алкоголики. При исключении данных пациентов *J-зависимость* превращалась в линейную зависимость, где смертность была пропорциональна потреблению количества алкоголя [7]. Не было той дозы алкоголя, ниже которой риск развития, например, фибрилляции предсердий, отсутствовал. По результатам исследований, в пунктах неотложной помощи алкоголь был причиной или одной из причин фибрилляции предсердий в 2/3 всех случаев [7].

Исследования, проведенные в больших группах трезвенников, которые не употребляли алкоголь не по причине инвалидности с детства, а по другим соображениям (мормоны Калифорнии или адвентисты Дании), показали, что смертность в этих группах значительно меньше, чем в среднем в указанных странах [7].

При изучении значительной группы «Интернационального общества гуманизма и трезвости» в Норвегии было доказано, что смертность от болезней системы кровообращения среди членов этой группы была на 15% меньше, чем в среднем по стране [7].

Рассматривая вопрос о безопасности качественного алкоголя, необходимо обратиться к *Международной классификации болезней* (МКБ 10). В ней раздел «Болезни печени» начинается именно с алкогольной болезни печени и ей

присвоена рубрика K70. Здесь выделена алкогольная жировая дистрофия печени (жирная печень), алкогольный гепатит, алкогольный фиброз и склероз, алкогольный цирроз, алкогольная печеночная недостаточность (острая, подострая, хроническая), алкогольная болезнь печени неуточненная. Все эти заболевания и вызываются качественным, в том числе самым дорогим, официально произведенным как в России, так и во Франции, да и в любой другой развитой стране, алкоголем.

В МКБ 10 алкогольная болезнь печени не подразделяется на болезни, вызываемые водкой, вином, коньяком, виски или пивом. Пагубное воздействие не определяется типом алкоголя, так как любой алкогольный напиток включает этиловый спирт, который, согласно нормативным документам, является ядом. В свое время Авраам Линкольн отметил, что алкоголизм возникает не из-за употребления плохого алкоголя, а из-за злоупотребления хорошим. Это высказывание справедливо и по отношению к АБП. То, что наши пациенты называют «плохой водкой» и/или суррогаты алкоголя, вызывает не алкогольную болезнь печени, а ее токсическое поражение, которому в МКБ 10 отведена самостоятельная рубрика K71. Поэтому безосновательно надеяться на то, что при употреблении качественного алкоголя не будет цирроза печени. Выявлено увеличение риска смерти от ЦП у мужчин и женщин, употреблявших 12–24 г этанола в день. У женщин риск значительно повышался при употреблении алкоголя до 12 г/день [8]. Таким образом, краеугольным камнем первичной медицинской профилактики является постулат об отсутствии безопасных доз алкоголя.

Вторичная профилактика направлена на предотвращение дальнейшего развития заболевания, его осложнений. Проблема вторичной профилактики алкогольного цирроза печени практически тесно переплетена только с российской проблемой использования гепатопротекторов, список которых в отечественной аптечной сети растет с каждым годом и насчитывает уже более 40 препаратов. Это вызывает у некоторых врачей и пациентов ложную надежду на возможность успешного лечения алкогольной болезни печени. Но результатов рандомизированных мультицентровых двойных слепых плацебоконтролируемых (так называемых достоверных) исследований для большей части гепатопротекторов, подтверждающих их эффективность и безопасность, не существует либо полученные данные свидетельствуют о том, что, за небольшим исключением, эффект исследуемых препаратов равен эффекту плацебо. Следовательно, становится понятным, почему при постоянно растущих затратах на приобретение гепатопротекторов в России растет смертность от заболеваний печени. В 2014 г. на так называемые гепатопротекторы израсходовано более 12 млрд

рублей. При этом смертность от ЦП в том же году, согласно докладу министра здравоохранения «О демографической ситуации в России», увеличилась.

Медицина — это наука и практика. Научным фактом, подтверждающим или отрицающим эффективность и безопасность того или иного лекарственного препарата, являются данные обзора нескольких достоверных исследований или одного, но с достаточным количеством включенных в него пациентов. Считается, что плохой учитель преподносит истину, хороший — учит ее находить. При оценке эффективности и безопасности лекарств с точки зрения доказательной медицины ориентироваться необходимо не на мнения экспертов и специалистов, а на результаты рандомизированных клинических исследований. Таких исследований немного, но именно они имеют самый высокий уровень доказательной базы.

Для анализа результатов клинических исследований целесообразно все используемые в России гепатопротекторы разделить на 4 группы.

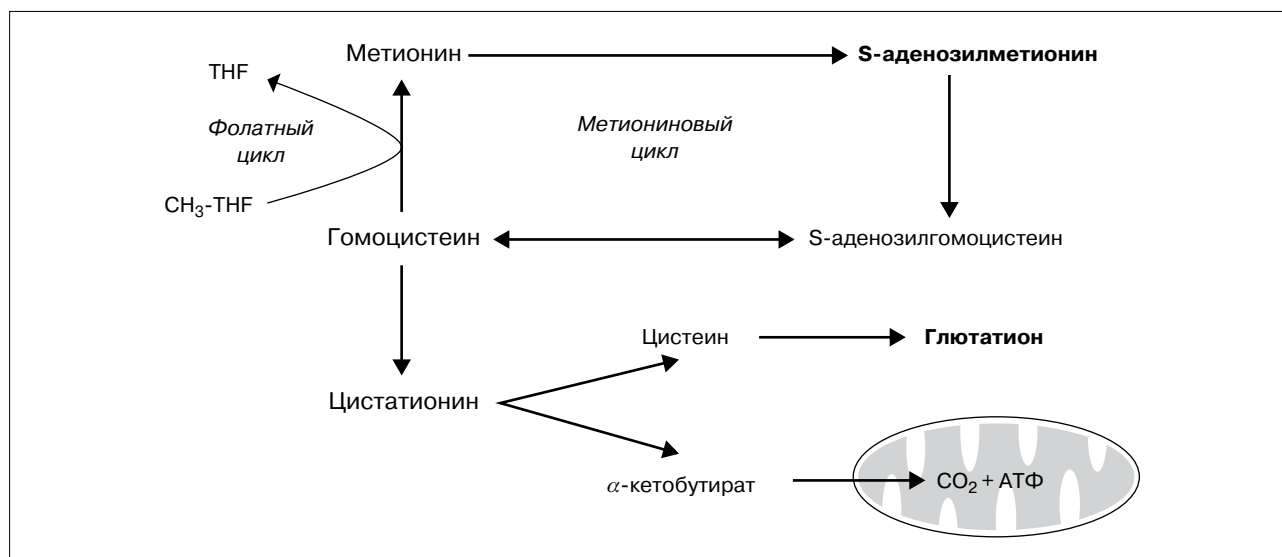
- С доказанной эффективностью (адеметионин) [9–12];
- С доказанной неэффективностью (эссенциальные фосфолипиды и препараты расторопши (молочного чертополоха) [10, 13–17];
- С недоказанной (дискуссионной) эффективностью, особенно по критерию выживаемости — *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК) и L-орнитин L-аспартат [18, 19];
- Гепатопротекторы, которые не имеют ни одного достоверного двойного слепого мультицентрового исследования, — аллохол, ропрен, ремаксол, танацехол, холензим, гепатосан, ЛИВ 52 и т. д.

Гепатопротекторы с доказанной эффективностью

В настоящее время этот список очень короткий и включает лишь адеметионин. В данную группу необходимо было также отнести и преднизолон. Но в сознании терапевтов последний редко ассоциируется с понятием гепатопротектора, хотя при алкогольном гепатите с печеночной недостаточностью именно преднизолон может изменить прогноз заболевания.

Адеметионин — это *международное непатентованное наименование* (МНН). Патентованные (торговые) названия: Heptral (Россия и страны СНГ), Heptror (Россия), Samir (Италия), Dopamet (Италия), Gumbarel (Германия), Adomet (Таиланд), Transmetil (Италия, Китай, Чехия), Denosyl (Австралия, Новая Зеландия), Sameron (Южная Корея), Tunik (Аргентина), S-Amet, Isimet, Moodlift и др. Таким образом, в России адеметионин представлен гептралом и гептором.

В 1999 г. эффективность адеметионина при алкогольном ЦП доказана в рандомизированном



Метаболизм метионина в гепатоците

двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном испанским профессором J.M. Mato [10]. Согласно результатам этого исследования, применение адеметионина в течение 24 мес значительно повышает выживаемость больных алкогольным ЦП с классами А и В печеночной недостаточности по шкале Чайлда–Пью (29% против 12%, $p=0,025$).

Адеметионин синтезируется в печени человека из метионина — Met (незаменимой аминокислоты, содержащейся в мясе, рыбе, яйцах, молочных продуктах) посредством фермента метионинаденозилтрансферазы (МАТ). При заболеваниях и повреждениях печени активность МАТ снижается пропорционально тяжести заболевания, что сопровождается ростом концентрации метионина и снижением уровня адеметионина и глутатиона. Адеметионин является предшественником глутатиона, который, в свою очередь, участвует во всех механизмах клеточной защиты (см. рисунок). Повышение концентрации Met и снижение уровня адеметионина и глутатиона в эксперименте через короткое время вызывает стеатоз печени, а через более продолжительный период — формирование гепатоцеллюлярной карциномы. В этой ситуации

становится непонятным назначение при ЦП либо тяжелых гепатитах препаратов, содержащих Met (см. таблицу). Как правило, в случае риска развития печеночной комы классическим в лечении этих заболеваний является ограничение перорально поступающего белка (диета с исключением пищи, богатой метионином).

Адеметионин содержится во всех клетках человеческого организма, больше всего в печени (месте образования) и головном мозге (основном месте потребления). Большинство психических заболеваний протекают с его дефицитом. Антидепрессивная активность адеметионина, достоверно доказанная рядом исследований, является при АБП крайне важной, поскольку пациенты, испытывающие депрессию, потребляют гораздо больше алкоголя либо переедают (особенно в вечернее и ночное время), иногда делают и то, и другое.

Приводим результаты клинических исследований.

В 1993 г. Р. Salmaggi провел двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого было оценить эффективность адеметионина в таблетках при лечении депрессии у женщин в постменопаузе. Обследовано 80 женщин в

Гиперметионинемия, снижение уровня трансметилирования, реметилирования и транссульфурирования у пациентов с циррозом печени*

Показатель	Контроль, ммоль/л	Цирроз, ммоль/л	p
Содержание Met	25±2	50±5	<0,001
Клиренс Met	2050±141	774±103	<0,05
Обмен Met	42±4	27±3	<0,001
Транссульфурация	11±0,8%	2,2±0,4%	<0,001

*По данным Kinsell L.W. и соавт. Science 1947; 106(2763):589; Horowitz J.H. и соавт. Gastroenterology 1981; 81(4):668-75; Avila M.A. и соавт. J Hepatol 2000; 33(6):907-14; Russmann S. и соавт. Hepatology 2002; 36(5):1190-6; Heidelbaugh J.J., Bruderly M. Am Fam Physician 2006; 74(5):756-62.

возрасте от 45 до 59 лет, у которых наблюдалось выраженное депрессивное расстройство между 6-м и 36-м месяцем после естественной менопаузы или гистерэктомии. Все обследуемые прошли 30-дневное лечение либо адеметионином (1600 мг/сут *per os*), либо плацебо. Было зарегистрировано значительное улучшение в группе адеметионина по сравнению с группой плацебо с 10-го дня исследования [12].

В 1994 г. G.M. Bressa проанализировал 19 клинических исследований, проводившихся с целью оценки антидепрессивного эффекта адеметионина. Результат мета-анализа продемонстрировал сопоставимость эффективности адеметионина и стандартных трициклических антидепрессантов в лечении депрессивных синдромов [9].

В 2010 г. в Бостонском центре по лечению резистентных депрессий G.I. Parakostas обследовал 73 пациентов, устойчивых к 6-недельной терапии ингибиторами обратного захвата серотонина. Дополнительно им назначали пероральный прием либо адеметионина в дозе 800 мг 2 раза в день, либо плацебо в течение 6 недель. Основным критерием оценки был ответ в соответствии со шкалой Гамильтона (HAM-D). Результат исследования: HAM-D ответ и ремиссия были в 2 раза выше у пациентов, получавших дополнительно адеметионин (36,1 и 25,8% против 17,6 и 11,7% соответственно) [11].

Гепатопротекторы с доказанной неэффективностью

Данная группа включает *эссенциальные фосфолипиды* (ЭФ) и препараты расторопши. Научные исследования эффективности эссенциальных фосфолипидов неразрывно связаны с именем известного американского ученого Чарлза Либера, который длительное время работал в медицинском центре для ветеранов армии США. Решение проблемы снижения вредного влияния алкоголя на организм человека стояло перед ним остро.

В 1994 г. при исследовании эффективности ЭФ при хронической алкогольной интоксикации у обезьян (бабуинов) Ч. Либером были получены обнадеживающие результаты, которые, вероятно, легли в основу применения российскими врачами данных средств у человека [20]. Но в 2003 г. ученым было завершено исследование эффективности эссенциальных фосфолипидов при ХАИ у людей [13]. Полученные им результаты были настолько разочаровывающими, что эссенциальные фосфолипиды перестали использоваться в лечебных целях и в США, и в большинстве стран Европейского союза.

Дизайн исследования, выполненного Ч. Либером, заключался в следующем. Было обследовано 789 ветеранов, злоупотребляющих алкоголем, средний возраст которых составил 48 лет. Всем выполнялась пункция печени. После

этого были сформированы две группы: в основной пациенты получали эссенциальные фосфолипиды в течение 24 мес, в контрольной — плацебо. Через 2 года у всех обследованных была повторно выполнена пункция печени. Критерием эффективности лечения послужило прогрессирование фиброза в выделенных группах. Различий между ними не выявлено: прогрессирование фиброза в основной группе зарегистрировано у 22,8% пациентов, в контрольной — у 20%. Авторы исследования сделали вывод, что 2-летнее применение эссенциальных фосфолипидов у людей не влияет на прогрессирование фиброза печени [13].

Эссенциальные фосфолипиды в России представлены лекарственными препаратами либо из высушенной субстанции соевых бобов, либо из соевого лецитина. Эссенциальные фосфолипиды не имеют международного непатентованного наименования из-за отсутствия у них фармацевтической субстанции. В России они представлены следующими торговыми названиями: эссенциале форте Н, резалют, эссливер форте, эсслидин, ливолин, пероральный фосфоглив, фосфонциале. Основой всех перечисленных препаратов являются соевые бобы.

Следующая группа гепатопротекторов с доказанной неэффективностью — препараты расторопши: карсил, легалон, лепротек, силимарин, силибинин, силимар, силибор, гепабене. Эта группа по тем же причинам имеет МНН. Многочисленными исследованиями доказана безопасность препаратов из расторопши, но, к сожалению, установлена также и их неэффективность. Последнее доказано: двойным слепым исследованием J.C. Trinchet, и соавт. [17], мультицентровым рандомизированным контролируемым двойным слепым исследованием A. Pares и соавт. [21], мета-анализом, выполненным R. Saller и соавт. [15, 16], систематическим обзором кохрановской гепатобилиарной группы A. Rambaldi и соавт. [14].

До 1998 г. эффективность препаратов расторопши оставалась неясной [17]. Но проведенное в 1998 г. рандомизированное мультицентровое двойное слепое исследование окончательно развеяло надежды в отношении указанных препаратов (силимарина) [21]. Результаты данного исследования в последующем подтверждены и мета-анализом клинических испытаний в 2001 и 2008 гг., а также в исследованиях кохрановской гепатобилиарной группы [14]. Различия между влиянием силимарина и плацебо на общую смертность пациентов с алкогольной болезнью печени были незначимы [15, 16]. По данным кохрановской гепатобилиарной группы, экстракт расторопши не изменял частоту осложнений основного заболевания и смертельных случаев при АБП, гепатите В, гепатите С (во всех группах) [14].

Гепатопротекторы, требующие дополнительных доказательств эффективности

Эта группа состоит из урсодезоксихолевой кислоты и L-орнитина L-аспартата.

Препараты УДХК — урсофальк, урсосан, урсодез, ливодекса, урсором, урсолив. Наименование «урсодезоксихолевая кислота» рекомендовано ВОЗ и является МНН. Согласно инструкции применение оригинального препарата и большинства дженериков УДХК имеет три показания: растворение камней; *первичный билиарный цирроз* (ПБЦ) — при отсутствии декомпенсации; рефлюкс-эзофагит. Случаются неподдающиеся здравому смыслу ситуации, при которых имеются разные показания для медицинского применения УДХК в стране-производителе (как правило, общепризнанные) и в России.

Однако если говорить о гепатопротективном свойстве УДХК, то существует лишь одно официально зарегистрированное показание, полученное на основании достоверных исследований, — это ПБЦ при отсутствии декомпенсации. Системный анализ 16 клинических рандомизированных исследований, проведенный в 2001 г., показал, что назначение УДХК сопровождается снижением концентрации билирубина, активности *аланин-аминотрансферазы* (АлАТ), но на выживаемость, качество жизни, гистологическую картину она не влияет [19]. В последующем в рекомендациях Европейского общества по изучению печени 2009 года указано, что при адекватных дозах и раннем начале лечения ПБЦ, особенно сопровождающегося значительным снижением уровня АлАТ, применение препаратов УДХК все-таки положительно сказывается на выживаемости. Но это касается только больных именно ПБЦ, как правило, имеющих повышенный или высокий титр антимиохондриальных антител. При декомпенсации ПБЦ назначать УДХК нельзя. Достоверных исследований, подтверждающих ее эффективность при АБП, нет. В настоящее время показания к использованию препаратов УДХК бездоказательно расширяются.

При рассмотрении результатов 8 рандомизированных контролируемых исследований получены достоверные доказательства того, что L-орнитин L-аспартат (гепа-мерц, орнитин, орнитокс) по эффективности превосходит плацебо-контроль в рамках устранения *печеночной энцефалопатии* (ПЭ) и снижения сывороточного уровня аммиака без повышения частоты нежелательных явлений и снижения показателя переносимости лечения. Тем не менее, согласно результатам систематического обзора, L-орнитин L-аспарта не обеспечивает улучшения выживаемости. Более того, совокупные данные двух клинических исследований свидетельствуют о том, что L-орнитин L-аспартат и лактулоза обладают равной эффективностью в купировании ПЭ [18].

Гепатопротекторы, не имеющие достоверных (рандомизированных мультицентровых плацебо-контролируемых двойных слепых) исследований

В эту группу мы объединили препараты (аллохол, ропрен, ремаксол, сибектан, танацехол, гепатосан, прогепар и т. д.), по которым не было проведено контролируемых рандомизированных клинических исследований и которые, практически кроме России, нигде больше не используются. При отсутствии достоверных исследований судить о безопасности и эффективности данных препаратов не представляется возможным. Один из таких препаратов — сибектан, состоящий из листьев березы и зверобоя, может оказаться гепатотоксичным, поскольку этим свойством обладает зверобой.

Заключение

Лучший гепатопротектор — это врач. Врач, который в своей работе опирается на результаты достоверных клинических исследований, а не на мнения экспертов и специалистов; врач, убежденный в том, что безопасных доз алкоголя не существует; врач, рекомендующий вакцинацию против гепатита В; врач, знающий, что в настоящее время практически только два препарата — преднизолон и адеметионин — достоверно повышают выживаемость пациентов при алкогольной болезни печени.

Список литературы

1. European Detailed Mortality Database (<http://data.euro.who.int/dmdb/>).
2. Бобров А.Н., Белякин С.А., Плюснин С.В. Этиологическая структура циррозов печени по результатам пятнадцатилетнего наблюдения. Вестник Российской Военно-медицинской академии 2011; 1:76-81.
2. Bobrov A.N., Belyakin S.A., Plyusnin S.V. Etiological pattern of liver cirrhoses according to results of fifteen-year follow-up. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii 2011; 1:76-81.
3. Белякин С.А., Бобров А.Н., Плюснин С.В. Взаимозависимость употребления алкоголя и смертности от цирроза печени. Воен-мед журн 2009; 330(9):48-54.
3. Belyakin S.A., Bobrov A.N., Plyusnin S.V. Interrelation of alcohol consumption and mortality of liver cirrhosis. Voen-med zhurn 2009; 330(9):48-54.
4. Хазанов А.И. Из полувекового опыта наблюдения за больными циррозом печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1998; 8(2):50-60.
4. Khazanov A.I. Semicentennial experience of monitoring liver cirrhosis patients. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 1998; 8(2):50-60.
5. Ramstedt M. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries. Addiction 2001; 96(1):19-33.
6. Боткин С.П. Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции. Медгиз, 1950; 1:181.

6. *Botkin S.P.* Course of internal diseases and clinical lectures. Medgiz, 1950; 1:181.
7. *Edwards G., Anderson P., Babor T.F.* Alcohol policy and the public good. Oxford: University Press, 1995; 240.
8. *Rehm J., Taylor B., Mohapatra S., Irving H., Balunas D., Patra J.* Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* 2010; 29:437-45.
9. *Bressa G.M.* S-adenosyl-L-methionine (SAME) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994; 154:7-14.
10. *Mato J.M., Camara J., Caballeria L.* S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *J Hepatol* 1999; 30:1081-9.
11. *Papakostas G.I., Mischoulon D., Shyu I., Alpert J.E., Fava M.* S-Adenosyl methionine (SAME) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* 2010; 167:942-8.
12. *Salmaggi P., Bressa G.M., Nicchia G., et al.* Double-blind, placebo-controlled study of S-adenosyl-L-methionine in depressed postmenopausal women. *Psychother Psychosom* 1993; 59:34-40.
13. *Lieber C.S., Robins S.J., Li J.* Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterol* 1994; 106:152-9.
14. *Rambaldi A., Bradley P.J., Iaquinto G.* Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases — a systematic Cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(11):2583-91.
15. *Saller R., Brignoli R., Melzer J., Meier R.* An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed* 2008; 15(1):9-20.
16. *Saller R., Meier R., Brignoli R.* The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs* 2001; 61(14):2035-63.
17. *Trinchet J.C., Coste T., Levy V.G.* Treatment of alcoholic hepatitis with silymarin. A double blind comparative study in 116 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13(4):120-4.
18. *Bai Ming, Zhiping Yang, Xingshun Qi.* L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(5):783-92.
19. *Gluud C., Christensen E.* Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; 4.
20. *Lieber C.S., Weiss D.G., Groszmann R., Paronetto F.* Veterans affairs cooperative study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27(11):1765-72.
21. *Pares A., Planas P., Torres M.* Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: Results of a controlled double-blind randomized and multicenter trial. *J Hepatol* 1998; 28:615-21.

Гипергомостеинемия, гиперцистеинемия, глутаматная эксайтотоксичность, дефицит таурина при гепатите С

В.К. Поздеев¹, Н.В. Поздеев², О.Е. Никитина¹

¹ ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург,

² Департамент медицины Университета штата Колорадо, США

Hyperhomocysteinemia, hypercysteinemia, glutamate excitotoxicity, taurine deficiency at hepatitis C

V.K. Pozdeev¹, N.V. Pozdeyev², O.Ye. Nikitina¹

¹ Federal government-financed institution «Research Institute of Influenza», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

² Department of Medicine, Colorado State University, USA

Цель исследования. Оценка метаболических нарушений, вызванных хроническим течением гепатита С.

Материал и методы. В плазме крови 55 больных гепатитом С и 14 здоровых волонтеров методом высокоэффективной жидкостной хроматографии исследованы уровни общего гомоцистеина (tHCy), общего цистеина (tCys), общего глутатиона (tGSH) и свободных аминокислот (Asp, Asn, Glu, Gln, Tau, Ser).

Результаты. При тотальной статистической обработке данных при гепатите С наблюдаются: гипергомостеинемия (содержание tHCy повышено в 2,5 раза), гиперцистеинемия (содержание tCys повышено в 1,5 раза), глутаматная эксайтотоксичность (содержание Glu повышено в 2,75 раза на фоне относительного снижения уровней tGSH и Gln), дефицит таурина (его содержание снижено в 1,4

Aim of investigation. An estimation of metabolic disorders related to chronic course of hepatitis C.

Material and methods. Total homocysteine (tHCy), total cysteine (tCys), total glutathione (tGSH) and free aminoacids (Asp, Asn, Glu, Gln, Tau, Ser) levels were measured by high-performance liquid chromatography in plasma of 55 hepatitis C patients and 14 healthy volunteers.

Results. Total statistical data processing at hepatitis C revealed: hyperhomocysteinemia (2,5 times increase in tHCy level), hypercysteinemia (1,5 times increase in tCys level), glutamate excitotoxicity (2,75 times increase in Glu level on a background of relative decrease of levels of tGSH and Gln), deficiency of taurine (level was decreased 1,4 times), increase of Gln, Asp, Asn, Ser levels 1,56, 1,75, 1,32, 1,4 times respectively. Data processing by nonnormal histogram

Поздеев Владимир Константинович — доктор медицинских наук, профессор по специальности биохимия, ведущий научный сотрудник отделения экспериментально-клинических исследований ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. Контактная информация: vkpozdeev@mail.ru; 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

Pozdeev Vladimir K — MD, professor of biochemistry, research associate, Division of clinical and experimental investigations, Federal government-financed research institute of influenza, Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: vkpozdeev@mail.ru; 197376, Saint-Petersburg, Prof. Popova street, 15/17

Поздеев Никита Владимирович — кандидат биологических наук, врач-эндокринолог Департамента медицины Университета штата Колорадо. Контактная информация: nikitapozdeyev@gmail.com; MS 8106, 12801 E. 17th Ave, RC1-South, 7th floor room 7103, Aurora, CO 80045

Pozdeyev Nikita V — MD, PhD, endocrine fellow, Department of medicine, University of Colorado. Contact information: nikitapozdeyev@gmail.com; MS 8106, 12801 E. 17th Ave, RC1-South, 7th floor room 7103, Aurora, CO 80045

Никитина Олеся Евгеньевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения экспериментально-клинических исследований ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. Контактная информация: nikitina@influenza.spb.ru; 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

Nikitina Olesya Ye — PhD, senior researcher, Division of clinical and experimental investigations, Federal government-financed research institute of influenza, Ministry of healthcare of the Russian Federation.

Contact information: nikitina@influenza.spb.ru; 197376, Saint-Petersburg, Prof. Popova street, 15/17

паза), увеличение содержания Gln, Asp, Asn, Ser в 1,56, 1,75, 1,32, 1,4 раза соответственно. Обработка данных путем построения полигонов распределения частот по уровням содержания веществ в плазме крови больных гепатитом С выявила гетерогенность патохимии гепатита С по tGSH, tCys и Gln; однако в совокупностях как с относительно низким, так и высоким уровнями этих веществ содержание tHCy, Glu и Asp остается повышенным и отражает явление гипергомоцистеинемии и глутаматной эксайтотоксичности. У пациентов с высоким содержанием в крови tGSH и Gln глутаматная эксайтотоксичность выражена меньше — уровни tHCy, Glu и Asp повышены в меньшей степени, отмечается тесная прямая корреляционная зависимость между tGSH, Gln, tCys и Ser.

Заключение. Метаболическая терапия может существенно снизить негативное влияние метаболических нарушений и повысить эффективность применения ПЭГ-ИФН- α в сочетании с рибавирином для лечения гепатита С.

Ключевые слова: аминотиолы, аминокислоты, плазма крови, гепатит С, метаболическая терапия.

По данным ВОЗ, более 3% населения земного шара инфицировано *вирусом гепатита С* (HCV). Хроническое течение, угроза развития цирроза печени с переходом в гепатоцеллюлярную карциному требуют эффективной противовирусной [1] и метаболической (предупреждающей медикаментозные интоксикации) терапии. В настоящее время стандартом *противовирусной терапии* (ПВТ) является комбинированная схема: *пегилированный интерферон* (ПЭГ-ИФН) в виде инъекции один раз в неделю и рибавирин в виде пероральной формы для ежедневного применения в дозе 800–1200 мг/сут. Продолжительность такой терапии составляет от 16 до 48 нед.

Максимальная эффективность лечения вирусных заболеваний может быть достигнута при условии приема препаратов в полной дозе в течение необходимого периода [2, 3]. Однако токсичность и побочные эффекты остаются главными факторами, ограничивающими эффективность указанного метода: у 60% пациентов ПВТ вызывает слабость и гриппоподобные симптомы, у 20% — депрессию, у 10% — нейтропению, у 10% — анемию, в 2,5–42% наблюдается аутоиммунный тиреоидит — вначале гипертиреоз вследствие поступления в кровь большого количества ранее синтезированных гормонов, в дальнейшем (или минуя гипертиреоидную фазу) — гипотиреоз (снижение уровня Т4 и повышение содержания тиреотропного гормона). Лечение преждевременно прекращается в связи с побочными реакциями — 5% больных отказываются от лечения в начале курса, 20% не доводят его до конца [4, 5].

plotting of substances plasma levels in hepatitis C patients revealed heterogeneity of pathochemistry of hepatitis C for tGSH, tCys and Gln. However in sets both with relatively low and high levels of these substances content of tHCy, Glu and Asp remains increased and reflects hyperhomocysteinemia and glutamate excitotoxicity phenomena. In patients with high content of tGSH and Gln in blood glutamate excitotoxicity was less expressed — levels of tHCy, Glu and Asp were increased to lesser degree, strong positive correlation between tGSH, Gln, tCys and Ser was marked.

Conclusion. Metabolic therapy can essentially decrease negative effect of metabolic disorders and increase efficacy of PEG-IFN- α in combination to ribavirin at hepatitis C treatment.

Key words: aminothiols, aminoacids, blood plasma, hepatitis C, metabolic therapy.

В результате антипролиферативного эффекта ИФН- α и образования антител к клеткам периферической крови развивается лейко- и тромбоцитопения, реже анемия. В основе возникновения рибавирининдуцированной анемии лежат следующие механизмы: накопление фосфорилированного рибавирина в эритроцитах и их гемолиз; индукция рибавирином выработки аутологических IgG и C3 фракции комплемента, способствующих развитию внесосудистого гемолиза; супрессия пролиферации клеток-предшественников эритроцитов [2, 3]. В настоящей работе обсуждаются метаболические нарушения при гепатите С (гипергомоцистеинемия, дефицит таурина, оксидативный стресс, нарушение метаболизма глутатиона, глутамата-глутамина, серина, таурина) и способы их предупреждения.

Материал и методы исследования

В плазме крови у 14 здоровых волонтеров (6 мужчин и 8 женщин, возраст 20–45 лет), не принимающих никаких медицинских препаратов и ведущих здоровый образ жизни (контрольная группа), и у 55 больных хроническим гепатитом С (35 мужчин и 20 женщин, 20–49 лет) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определялись *общий гоомоцистеин* (tHCy), *общий цистеин* (tCys), *общий глутатион* (tGSH = GSH + GSSG), *свободные аминокислоты* (Asp, Asn, Glu, Gln, Tau, GABA, Ser) [6]. Диагноз подтвержден серологическими методами с установлением наличия HCV Ab, HBsAg, HBsAb, HBcorAb, HBeAg, HBeAb и количественным определением

RNA HCV в крови тест-системами «Амплисенс HCV FRT» (ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ, Москва, Россия), а также с помощью биохимических (АлАТ, АсАТ, билирубин, глюкоза крови) и гематологических методов. В ходе обследования выявлены: тромбоцитопения — у 27% пациентов, уменьшение числа эритроцитов — у 7%, снижение уровня гемоглобина — у 10%, лейкопения — у 10%, лейкоцитоз — у 5%, нейтропения — у 6%, сдвиг лейкоцитарной формулы вправо — у 44%. У большинства больных наблюдался астено-вегетативный синдром — слабость, тяжесть и боли в правом подреберьи, тошнота, снижение работоспособности; доминировали генотипы 1b (42%) и 3a (41%), генотип 2 выявлялся в 6%, 1a — в 2% случаев [7].

Статистическая обработка данных осуществлялась в Microsoft Excel (в μM как среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение, $\text{Me} \pm \text{SD}$). С целью выявления гетерогенности патохимии гепатита С сформированы полигоны распределения частот по уровням tHcy, tCys, tGSH, Gln, Glu, Asp в плазме крови этих больных.

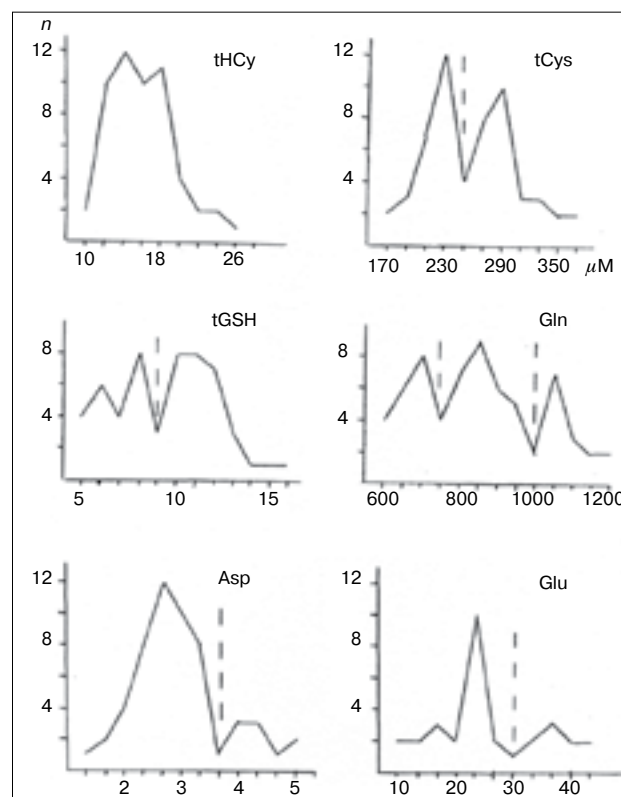
Результаты исследования и их обсуждение

Согласно результатам тотальной статистической обработки полученных данных, при гепатите С в плазме крови наблюдаются: гипергомоцистеинемия (содержание tHcy повышено в 2,5 раза), гиперцистеинемия (содержание tCys повышено в 1,5 раза), глутаматная эксайтотоксичность (содержание Glu повышено в 2,75 раза на фоне относительного снижения уровней tGSH, Tau и Gln), дефицит таурина (содержание Tau снижено в 1,4 раза). Концентрация Gln, Asp, Asn, Ser увеличена в 1,56, 1,75, 1,32 и 1,4 раза соответственно (табл. 1). Выделение групп больных с помощью построения полигонов распределения частот по уровням содержания метаболитов в плазме (см. рисунок и табл. 1) выявило гетерогенность патохимии в наибольшей степени по tGSH — у 43% пациентов отмечено низкое (ниже нормы на 20%) и у 56% — повышенное (выше нормы на 43%) содержание tGSH, а также по Cys и Gln. В совокупности с высоким содержанием Gln (выше нормы в 2,12 раза) наблюдался наиболее высокий уровень tGSH (выше нормы на 52%), существенно было увеличено содержание Asn (на 60%), Ser (на 74%), Glu (в 1,9 раза). В группе с низким уровнем Gln содержание Glu было выше нормы в 2,7 раза.

В группе больных, выделенных по высокому содержанию tGSH, зарегистрирован уровень Glu ниже на 31% по сравнению с группой пациентов, у которых отмечено низкое содержание tGSH. В совокупности с низким содержанием tGSH (на 20% ниже контрольных величин) и относи-

тельно низким содержанием Gln наблюдаются наиболее высокие концентрации Glu (повышение в 2,8 и 2,5 раза соответственно) и Asp (повышение в 2,0 и 1,9 раза). При высоком содержании tGSH и Gln обнаруживается тесная прямая корреляционная зависимость между tGSH и Gln ($r=0,521$, $p=0,003$ и $0,05$ соответственно). В совокупностях с относительно низким содержанием tGSH и Gln нет корреляционной связи между tGSH и Gln. При высоком уровне tCys проявляется прямая корреляционная зависимость между уровнями tGSH и tCys ($r=0,5$, $p=0,02$), при низком уровне Cys корреляционная зависимость между ними отсутствует.

Абсолютные величины tGSH, Gln и tCys проявляют параллелизм — субстраты имеют одинаковую направленность изменений концентраций в сторону увеличения, но только при повышенном уровне метаболических процессов. Вероятно, это связано с сохранностью метаболических цепей и способностью к компенсаторным реакциям. По мере истощения метаболических ресурсов — снижении уровней субстратов в крови — корреляция между ними утрачивается. При высоких уровнях tGSH и Gln глутаматная эксайтотоксичность проявляется меньше (в меньшей степени повышены уровни Glu и Asp, а tGSH, Gln и Ser — выше нормальных величин). Содержание Glu во всех сово-



Полигоны распределения частот по уровням tHcy, tCys, tGSH, Gln, Glu, Asp в плазме крови больных гепатитом С. Пунктирной линией обозначены полигоны, включающие данные с целью выявления гетерогенности патохимии гепатита С

Таблица 1

Содержание (μM , $\text{Me} \pm \text{SD}$) общих аминокислот (tGSH, tHSCy, tCys), соотношение tCys/tHSCy, уровень свободных аминокислот (Gln, Glu, Asp, Asn, Ser, Tau) в плазме крови здоровых волонтеров (контрольная группа) и больных хроническим гепатитом С (объединенная группа и совокупности, выделенные путем построения полигонов распределения частот по уровням содержания tGSH, tCys, Glu и Gln)

Обследуемые	tGSH	Gln	Glu	Asp	Asn	tHSCy	Ser	tCys	tCys/tHSCy	Tau
Контрольная группа, $n=14$	8,2 $\pm$ 1,4	524,5 $\pm$ 96,2	11,7 $\pm$ 7,1	1,6 $\pm$ 0,6	49,0 $\pm$ 10,3	6,2 $\pm$ 2,4	75,2 $\pm$ 21,7	172,3 $\pm$ 35,5	27,8	40,9 $\pm$ 13,2
Больные гепатитом С, $n=55$:	9,4 $\pm$ 3,4	821,0 $\pm$ 134,0*	32,2 $\pm$ 16,9*	2,8 $\pm$ 0,8*	64,7 $\pm$ 15,8*	15,9 $\pm$ 5,6*	105,7 $\pm$ 21,1*	252,8 $\pm$ 49,7*	15,9	29,2 $\pm$ 8,8* ($n=15$)
группа с низким содержанием tGSH, $n=24$	6,6 $\pm$ 1,4*	829,0 $\pm$ 138,7*	32,5 $\pm$ 13,3*	3,2 $\pm$ 0,8*	60,1 $\pm$ 14,5*	16,1 $\pm$ 4,6*	101,5 $\pm$ 23,6	233,7 $\pm$ 40,4*	14,5	—
группа с высоким содержанием tGSH, $n=30$	11,8 $\pm$ 2,6**	920,8 $\pm$ 169,6**	22,6 $\pm$ 10,8**	2,7 $\pm$ 0,8*	69,1 $\pm$ 16,1*	16,3 $\pm$ 6,4*	109,0 $\pm$ 16,3	261,7 $\pm$ 50,8*	16,1	—
группа с относительно низким содержанием Gln, $n=18$	8,5 $\pm$ 2,8	705,8 $\pm$ 46,6*	31,4 $\pm$ 13,2*	2,7 $\pm$ 0,8*	52,8 $\pm$ 7,0	15,2 $\pm$ 4,0*	88,4 $\pm$ 14,0	244,1 $\pm$ 39,7*	16,1	—
группа с высоким содержанием Gln, $n=15$	12,5 $\pm$ 5,5**	1114,0 $\pm$ 84,2**	22,6 $\pm$ 10,8**	2,8 $\pm$ 0,7*	81,81 $\pm$ 15,9**	16,0 $\pm$ 4,1*	130,9 $\pm$ 21,2**	265,0 $\pm$ 56,7*	16,6	—
группа с относительно низким содержанием tCys, $n=22$	8,49 $\pm$ 2,5	866,0 $\pm$ 135,6*	26,19 $\pm$ 8,79*	2,7 $\pm$ 0,7*	61,34 $\pm$ 14,6*	14,9 $\pm$ 3,8*	99,1 $\pm$ 15,2	207,6 $\pm$ 20,8*	13,9	—
группа с высоким содержанием tCys, $n=22$	9,9 $\pm$ 3,5	899,0 $\pm$ 161,4*	27,3 $\pm$ 15,6*	3,0 $\pm$ 0,9*	68,6 $\pm$ 15,6*	16,2 $\pm$ 5,2*	107,7 $\pm$ 20,5	289,2 $\pm$ 31,8**	17,9	—
группа с относительно низким содержанием Glu, $n=18$	11,2 $\pm$ 2,9*	898,3 $\pm$ 160,6*	19,9 $\pm$ 3,5*	2,5 $\pm$ 0,6*	62,6 $\pm$ 15,7*	16,8 $\pm$ 4,7*	104,1 $\pm$ 20,8*	243,7 $\pm$ 52,6*	14,5	—
группа с высоким содержанием Glu, $n=12$	8,1 $\pm$ 2,5**	872,1 $\pm$ 132,7*	39,8 $\pm$ 8,7**	3,2 $\pm$ 0,6**	66,6 $\pm$ 12,5*	13,3 $\pm$ 3,5**	107,1 $\pm$ 15,7*	258,0 $\pm$ 49,8*	19,4	—

* $p < 0,01$ – $0,05$, t -тест Стьюдента относительно контрольных величин; ** $p < 0,05$, t -тест Стьюдента внутри совокупностей, выделенных путем построения полигонов распределения частот по уровню данного метаболита; tGSH = GSH + GSSG (общий глутатион, представляющий сумму свободной и связанной с белками фракций); tHSCy и tCys представляют сумму свободной и связанной с белками фракций.

купностях (от 19,9 $\pm$ 3,5 до 39,8 $\pm$ 8,7 μM) в 1,7–3,4 раза выше нормы (11,7 $\pm$ 7,1 μM). Уровень Asp также во всех совокупностях (от 2,5 $\pm$ 0,6 до 3,2 $\pm$ 0,6 μM) в 1,6–2 раза выше нормы (1,6 $\pm$ 0,6 μM). При максимальном увеличении содержания Glu (в 3,4 раза выше контроля) наблюдается наибольшее (в 2 раза) повышение концентрации Asp. Содержание их амидов также повышено: Gln – от 705,8 $\pm$ 46,6 до 1114,0 μM (в норме 524,5 $\pm$ 96,2); Asn – от 52,8 $\pm$ 7,0 до 69,1 $\pm$ 16,1 μM (в норме 49,0 $\pm$ 10,3). Во всех совокупностях, выделенных как с относительно низким, так и высоким уровнями веществ, повышено содержание tHSCy в 2,1–2,7 раза (от 13,3 $\pm$ 3,3 до 16,8 $\pm$ 4,7 μM ; в норме 6,2 $\pm$ 2,4); tCys – в 1,2–1,7 раза (от 207,6 $\pm$ 20,8 до 289,2 $\pm$ 31,8 μM ; в норме 172,3 $\pm$ 31,5) и отражает явление гипергомоцистеинемии и гиперцистеинемии.

Таким образом, на основании выявленной гетерогенности патохимии гепатита С и наличия или отсутствия корреляционной зависимости между метаболитами возникает предположение о действии компенсаторной метаболической связи у больных с высоким содержанием в плазме крови tGSH и Gln (глутаматная эксайтотоксичность у них формируется в меньшей степени). При относительно низких уровнях tGSH и Gln компенсаторные метаболические связи существенно ниже или нарушены (глутаматная эксайтотоксичность проявляется в наибольшей степени).

Показатели уровня Ser в плазме крови не коррелировали ни с tHSCy ($r=0,113$, $p=0,559$), ни с tCys ($r=0,176$, $p=0,362$) несмотря на непосредственную метаболическую связь между ними. Возможно, это обусловлено уча-

Таблица 2

Содержание (μM , $\text{Me} \pm \text{SD}$) общих аминотиолов и свободных аминокислот в плазме крови больных хроническим гепатитом С с различной длительностью инфицирования HCV

Длительность инфицирования	tHcy	tCys	Ser	Gln	Glu	Asp	Asn	tGSH
5 лет, $n=16$	14,5 $\pm$ 4,1	253,2 $\pm$ 40,6	104,0 $\pm$ 21,7	821,1 $\pm$ 167,8	29,3 $\pm$ 15,6	2,7 $\pm$ 0,7	62,3 $\pm$ 13,2	8,4 $\pm$ 2,4
6–10 лет, $n=26$	15,4 $\pm$ 4,5	246,6 $\pm$ 49,5	114,7 $\pm$ 21,5	899,4 $\pm$ 149,8	23,8 $\pm$ 9,9	4,7 $\pm$ 0,9**	66,3 $\pm$ 16,9	10,2 $\pm$ 3,9
11–15 лет, $n=20$	17,0 $\pm$ 4,0	265,7 $\pm$ 62,1	134,2 $\pm$ 26,5*	920,1 $\pm$ 179,3	25,0 $\pm$ 9,1	3,2 $\pm$ 0,8	68,9 $\pm$ 17,8	9,2 $\pm$ 3,4

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; t-тест Стьюдента относительно пациентов с длительностью инфицирования до 5 лет.

ствием Ser в большом количестве других метаболических цепей, определяющих его концентрацию в плазме крови. Так, в совокупностях как с высоким, так и относительно низким содержанием tCys наблюдается тесная прямая корреляция между Gln и Ser ($r=0,81$, $p=0,002$; $r=0,9$, $p=0,001$ соответственно) — проявляются непосредственные метаболические связи между Gln и Ser.

Показатели АлАТ и АсАТ у 50% пациентов двукратно превышали норму. Активность АсАТ намного выше 2 нормальных величин наблюдалась у 30% больных. Слабая положительная корреляционная зависимость отмечена между tHcy и АлАТ ($r=0,28$, $p=0,04$), tHcy и уровнем глюкозы ($r=0,298$, $p=0,042$). Наибольшее повышение активности ферментов было у пациентов со стеатозом печени: АсАТ в 2 раза, АлАТ в 1,5 раза по сравнению с пациентами без стеатоза ($p=0,003$ и $p=0,009$ соответственно). С увеличением давности инфицирования показатели tHcy и Gln имели тенденцию к повышению; уровень Asp и Ser после 10-летнего периода заболевания был существенно (на 74 и 30% соответственно) выше относительно первого периода. С увеличением продолжительности инфицирования увеличивается число случаев выраженной гипергомоцистеинемии (выше $15 \mu\text{M}$): длительность до 5 лет — 37%, от 6 до 10 лет — 50%, свыше 10 лет — 77% пациентов ($p=0,037$). Показатели tCys, Glu, Asn, tGSH не зависели от давности заболевания (табл. 2).

Обнаруженная нами в плазме крови больных гепатитом С концентрация tHcy $15,9 \mu\text{M}$ (у здоровых волонтеров $6,2 \mu\text{M}$) соответствует более ранним наблюдениям [8]. Hcy — биохимически активный метаболит, трансформирующийся в Hcy-тиолактон, Hcy-содержащие дисульфиды, гомоцистеиновую кислоту, S-нитрозо-Hcy [9]. Hcy-тиолактон интегрируется в структуру белков посредством реакции с ϵ -аминогруппой лизина, что приводит к утрате функции этих белков и запускает аутоиммунные реакции, оксидативный стресс, стресс эндоплазматического ретикула, активацию провоспалительных цитокинов — NF- $\kappa\beta$, IL-1b, IL-6, IL-8 [10]. Активация NF- $\kappa\beta$ стимулирует продукцию цитокинов, хемокинов,

интерферонов, лейкоцитарные молекулы адгезии, гемопоэтический фактор роста, главный комплекс гистосовместимости 1. NF- $\kappa\beta$ и JNK-протеинкиназы запускают программы апоптоза [10, 13].

Нейротоксичность Hcy связана со сверхстимуляцией NMDA-рецепторов глутамата и повреждением DNA (Hcy-AMP присоединяется к t-RNA, образуется Hcy-t-RNA, затем посредством метионил-t-RNA-синтазы образуются Hcy-белок-SH-дисульфиды) [9, 11]. Инактивация токсического действия Hcy осуществляется путем реметилирования в метионин при участии витаминнезависимой бетаин-гомоцистеинметилтрансферазы, метионинсинтазы (в присутствии витамина B₁₂), а также метилентетрагидрофолатредуктазы (при участии метилентетрагидрофолатата) [10]. Однако основной путь инактивации Hcy происходит в печени и почках с образованием цистеина в результате транссульфирования. В ходе реакции Hcy с Ser вначале образуется цистатионин (реакцию катализирует пиридоксальевый фермент цистатионин- β -синтаза), затем цистатионин дезаминируется и расщепляется на Cys и α -кетобутират под действием еще одного пиридоксалевого фермента цистатиониназы [12]. Таким образом, эти три субстрата имеют непосредственные метаболические связи. Концентрации tHcy, Ser, tCys в крови больных гепатитом С существенно (в 2,5, 1,4, 1,5 раза) выше нормы (см. табл. 1).

Между уровнями tHcy и tCys имеется прямая корреляционная зависимость. Коэффициент корреляции (по Пирсону) между ними $r=+0,312$ статистически достоверен ($p=0,022$). Повышение уровня tCys, вероятно, является компенсаторным механизмом детоксикации Hcy посредством транссульфирования. Однако вследствие снижения функции печени проявляется недостаточность детоксикации Hcy, так как соотношение концентраций этих субстратов — коэффициент tCys/tHcy (см. табл. 1) в 1,9 раза меньше (15,9), чем у здоровых волонтеров (27,8) [6, 7, 13]. В определенной степени компенсировать недостаточность детоксикации Hcy можно включением в терапию витаминов B₁₂, B₆, фолиевой кислоты [6, 13].

GSH, HСy, Cys, Tau тонко реагируют на изменение метаболического статуса организма, определяют окислительно-восстановительную систему крови и уровень свободных радикалов [9, 10, 11, 13]. Концентрация Cys в плазме крови достигает 200–300 μM (т. е. в 20–30 раз больше, чем HСy). HСy химически более активен, чем Cys, поэтому легко его замещает в белках. Cys в физиологических концентрациях не вытесняет HСy из белков [14]. Благодаря образованию дисульфидных мостиков Cys стабилизирует пространственную структуру белков, участвует в синтезе GSH [15]. Однако гипергомоцистеинемия в сочетании с гиперцистеинемией оказывает нейротоксичное действие [14] и в данной ситуации пероральное введение *N*-ацетил-*L*-цистеина (НАС) с целью дальнейшего увеличения концентрации Cys, по нашему мнению, нецелесообразно. Пероральный прием НАС может быть рекомендован при дефиците Cys, так как низкое содержание последнего в крови приводит к нарушению функции почек, печени, мышечной системы и кожи, вызывает задержку развития, депигментацию волос, повышенную сонливость [16], дефицит GSH [17].

Серин (Ser) — заменимая аминокислота, синтезируется из промежуточного продукта гликолиза — 3-фосфоглицерата, аминогруппу получает от Glu. Ser участвует в синтезе Cys, Met, Try, фосфолипидов, сфинголипидов, в образовании активных центров ряда ферментов (сериновых пептидаз, эстераз, пептидгидролаз), обеспечивая их функцию [15]. Из *L*-серина при помощи фермента серин-рацемазы образуется *D*-серин (оптический изомер), который является наиболее эффективным эндогенным лигандом глицинового сайта NMDA-глутаматного рецептора. Одна треть общего пула DL-Ser в *центральной нервной системе* (ЦНС) представлена *D*-Ser [18], который активно участвует в формировании эпилептиформного синдрома [19].

В печени человека присутствует специфический фермент — сериндегидратаза, катализирующий неокислительное дезаминирование Ser (при участии пиридоксальфосфата) с образованием пирувата (включающегося в цикл Кребса) и *аммиака* (NH_3). Детоксикация NH_3 происходит под действием глутаминсинтетазы с образованием Gln ($\text{Glu} + \text{NH}_3 + \text{ATP} \rightarrow \text{Gln} + \text{ADP} + \text{Pi}$) [15].

Таким образом, роль Ser в патогенезе гепатита С сложна и заключается в участии в энергетическом обмене; гиперпродукции Gln (в ходе детоксикации NH_3); сглаживании гипергомоцистеинемии (посредством участия в транссульфировании HСy), в формировании эпилептиформного синдрома и гепатоцеребральной энцефалопатии (через сверхактивацию NMDA-глутаматных рецепторов ЦНС после преобразования в *D*-серин).

Образование большого количества Gln обеспечивает его высокие концентрации в крови (0,5–

0,7 μM). У больных гепатитом С содержание Gln в 1,35–2,1 раза выше нормального (см. табл. 1). Основными тканями-поставщиками Gln являются мышцы, мозг, печень. Gln транспортируется через клеточные мембраны путем облегченной диффузии и поступает из тканей в кровь (для Glu возможен только активный транспорт).

В организме в результате дезаминирования аминокислот образуется большое количество аммиака, для его обезвреживания присутствует несколько типов реакций. Во всех тканях преимущественной реакцией является связывание NH_3 с Glu с образованием Gln при участии глутаминсинтетазы и Mg^{2+} . Далее из печени, мышц и ЦНС Gln с током крови транспортируется в почки и кишечник.

В почках под влиянием глутаминазы Gln гидролизуется до Glu и NH_3 , который в виде аммонийных солей экскретируется с мочой (5% аммиака удаляется с фекалиями). В кишечнике аминогруппа Gln (после преобразования его в Glu) в результате трансаминирования переносится на пируват с образованием аланина (Ala) и на 3-фосфооксипируват с образованием 3-фосфосерина, который гидролизуется серинфосфатазой до свободного Ser. Однако наибольшее количество NH_3 обезвреживается в печени путем синтеза мочевины в орнитиновом цикле. В митохондриях гепатоцитов под действием карбамоилфосфатсинтетазы I NH_3 связывается с CO_2 с образованием карбамоилфосфата. Затем под действием орнитин-карбамоилтрансферазы карбамоильная группа карбамоилфосфата переносится на орнитин с образованием цитруллина. Так NH_3 (это первый атом азота мочевины) включается в орнитиновый цикл. Цитруллин связывается с Asp (это второй атом азота мочевины) и образует аргининосукцинат.

В мышцах и кишечнике аминокислот посредством трансаминирования переносится на пируват (образовавшийся в результате окисления глюкозы) с образованием аланина. Отсюда Ala поступает в печень, где дезаминируется, выделившийся NH_3 также обезвреживается в орнитиновом цикле, а пируват включается в глюконеогенез. Глюкоза поступает из печени в ткани и опять окисляется до пирувата (глюкозо-аланиновый цикл) [15].

Выявленные нами повышенные уровни Glu, Gln, Asp, Asn, Ser, Cys при гепатите С (см. табл. 1) определяются тесными взаимными метаболическими и функциональными связями между ними. Gln входит в клетку, где преобразуется в Glu, из которой синтезируется Ser. Далее Gln и Ser высвобождаются в кровь. Помимо участия в большом количестве анаболических процессов Gln и Ser обеспечивают энергетические циклы в клетке с участием пируваткиназы. В клетках глутаминаза и NAD(P)-зависимая малатдегидрогеназа участвуют в деградации Gln до Glu, Asp и лактата — процесс, обозначаемый как глута-

минолизис (*glutaminolysis*). Другим источником лактата является деградация Ser до пирувата и лактата — процесс, обозначаемый как серинолизис (*serinolysis*) [15]. Наиболее вероятно резкое повышение концентраций Gln и Ser в крови при гепатите С связано со снижением ряда функций печени, и прежде всего со снижением детоксикации NH_3 в орнитиновом цикле.

В физиологических условиях биосинтез мочевины (обезвреживание аммиака) в орнитиновом цикле происходит в перипортальных гепатоцитах. При дистрофических и некротических процессах в печени возникает гипераммониемия, активируется другой механизм утилизации NH_3 : в мышцах и эндоплазматическом ретикулуме астроцитов головного мозга образуется в большом количестве Gln из Glu и NH_3 в реакции, катализируемой глутаминсинтетазой. При неполноценной работе печени мышцы и головной мозг берут на себя значительную часть ее функции по обезвреживанию аммиака. Продолжительное воздействие повышенных концентраций NH_3 приводит к накоплению в тканях Gln, истощению Glu, набуханию и повреждению астроцитов, отеку мозга, гепатоцеребральной энцефалопатии [20].

Одно из возможных следствий гиперглутаматемии (HGLu) — активация синтеза Ser в тканях (посредством взаимодействия 3-фосфоглицерата с повышенной концентрацией Glu). Отсюда следует вывод: при повышенных уровнях в крови Glu, Gln, Ser нецелесообразно использование этих аминокислот в качестве терапевтического средства при гепатите С.

Необходимо отметить также возможные компенсаторные механизмы гиперглутаминемии. Высокий уровень Gln в крови и легкость поступления в клетки обуславливают использование его во многих анаболических процессах. Gln участвует в поддержании гомеостаза (особенно в период критических состояний) и нормализации кислотно-щелочного равновесия, транспортирует азот в ткани и органы, являясь основным донором азота для клеток организма, поддерживает энергетический обмен, является предшественником нуклеиновых кислот и GSH [15], в частности, в клетках иммунной системы [21]. Под влиянием Gln повышается чувствительность к инсулину и снижается гипергликемия во время критических состояний [22]. Азот, переносимый Gln, используется клетками для синтеза пуринового и пиримидинового колец, гуанозинмонофосфата, Asn, глюкозамино-6-фосфата (предшественника всех остальных углеводов) [15]. Gln способствует экспрессии моноцитарного HLA-DR, относящегося к главному комплексу гистосовместимости II. HLA-Dr контролирует синтез трансмембранных гликопротеинов на мембранах антигенраспознающих клеток — макрофагах и CD4 лимфоцитах, которые играют решающую

роль в развитии иммунного ответа. Gln способен предотвращать гипореактивность иммунной системы («*immunoparalysis*») в период критических состояний [23].

Дефицит таурина (Tau) — один из основных механизмов патогенеза гепатита С. Его уровень в плазме крови снижен в 1,4 раза — $29,2 \pm 8,8 \mu\text{M}$, в норме $40,9 \pm 13,2 \mu\text{M}$ ($p < 0,05$) — см. табл. 1. Дефицит Тау обычно связан с дефектом питания, недостатком витамина B_6 , нарушением функции печени и почек. Тау (2-аминоэтансульфоновая кислота, $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3\text{H}$) — заменимая кислота, в ее синтезе принимают участие серусодержащие аминокислоты (метионин, цистеин, цистин). Тау не входит в состав белков, так как не имеет в своей структуре карбоксильную группу, он содержит сульфогруппу.

Наиболее мощный путь биосинтеза Тау — окисление Cys в цистеиновую кислоту, которая декарбоксилируется в гипотаурин, окисляющийся до Тау. Декарбоксилаза цистеиновой и цистеинсульфиновой кислот использует пиридоксаль-5-фосфат в качестве кофермента [24, 25]. Гипотаурин и Тау катаболизируются в изотионовую кислоту, тиотаурин, таурохолат [24–26]. Внутриклеточная концентрация Тау определена в пределах 5–20 мкмоль/г сырового веса. Внутрь клетки он проникает с помощью транспортера TaT (SLC6a6). Блокада этого транспортера через 48 ч приводит к тяжелым нарушениям функции большинства органов (зрения, скелетной мускулатуры, ЦНС) и кардиомиопатии [27]. Тау синтезируется, по существу, во всех тканях организма и в мозгу [28], но при этом сохраняется необходимость его поступления в организм с продуктами животного происхождения (мясо птицы, рыбы, говядины). С пищей поступает 58% Тау, 29% синтезируется *de novo*, а 13% представлено остаточным пулом тканей. Адаптивные механизмы поддержания уровня Тау в тканях реализуются за счет активации его синтеза и реабсорбции в почках [29]. Тау находится преимущественно в свободном состоянии, выводится с мочой и желчью. Посредством почечной реабсорбции поддерживается гомеостаз таурина [24, 26].

На нейроны Тау, подобно ГАМК, оказывает ингибирующее влияние, но не является нейромедиатором, так как не имеет своей сигнальной системы. Он оказывает модулирующее воздействие на глутамат- и ГАМК-ергическую системы, индуцирует гиперполяризацию, ингибирование всплеск нейронов, стабилизирует мембраны [30]. Нейромодуляторы NMDA-глутаматных рецепторов (Gly и D-Ser) активируют нейроны; Тау ингибирует — уравнивает их действие, нормализует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот-трансмисмиттеров в ЦНС [19], в частности при печеночной энцефалопатии [31], защищает нейроны при глутаматной эксайтоток-

сичности [32]. Он блокирует проявление глутаматной эксайтотоксичности путем воздействия на глутаматные NMDA-рецепторы (предупреждает быстрый неконтролируемый вход ионов Ca^{2+} в клетки) или посредством влияния на текучесть мембран и активность ключевых мембранных энзимов [24, 25, 30].

Тау обладает радиопротекторным, антиоксидантным действием (активирует глутатионпероксидазу, предупреждает липопероксидацию), проявляет гепато- и кардиопротекторные, антиаритмические и нормотензивные свойства, предупреждает дисфункцию митохондрий, стресс эндоплазматического ретикулума, глутамат-индуцированную эксайтотоксичность, модулирует кальциевую сигнальную систему и осмос [24, 30, 33], предупреждает апоптоз [28, 32]. Вступая в связь со свободными ионами Fe^{2+} , Cu^{2+} и металлопротеинами, уменьшает их прооксидантное действие, а также предотвращает формирование резистентности к инсулину при высоких уровнях глюкозы в крови [33]. Дефицит Тау приводит к повышению продукции супероксид-аниона [26], формированию оксидативного стресса [32, 33]. При пероральном приеме он способствует преодолению последнего [33].

Тау подавляет образование оксида азота, ингибируя iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) [34]; нейтрализует действие гипохлорид-аниона (HClO), продуцируемого нейтрофилами [35]. В нейтрофилах и моноцитах высокий уровень Тау контролирует продукцию HClO посредством конъюгации — перевода в taurinechloramine, который, в свою очередь, ингибирует продукцию NO, $\text{TNF-}\alpha$, [35], IL-6 β , IL-8, NF- κB [36]. Наряду с глицином Тау участвует в образовании в печени парных желчных кислот (включая гепатопротектор — таурохолевую). Их присутствие способствует абсорбции липидов, липолизу, всасыванию жирных кислот в кишечнике, элиминации холестерина из организма [25]. Тау предупреждает осмотический стресс путем активации Ca^{2+} -зависимой АТФ-азы, накопления K^+ , Mg^{2+} в цитоплазме, предупреждает агрегацию тромбоцитов, снижает уровень сахара в крови [27, 33].

Глутатион (L- γ -glutamyl-L-cysteinylglycine, GSH) — важнейший представитель эндогенных пептидов, функции которого в организме чрезвычайно широки. Синтез GSH происходит в две стадии: вначале при участии L-Glu, L-Cys, глутамилцистеинлигазы и АТФ образуется Glu-Cys, затем к L-Glu-L-Cys присоединяется L-Glu и в реакции, катализируемой GSH-синтазой (также АТФ-зависимой), образуется GSH [37]. Контроль за содержанием GSH осуществляется ингибированием первого этапа — повышенным уровнем GSH [15]. В большинстве клеток на его долю приходится 90% всех тиоловых соединений.

GSH существует в двух основных формах: восстановленной (GSH) и окисленной (GSSG). В норме внутриклеточное содержание GSSG составляет около 0,2–1,0% от его восстановленной формы (GSH) [37, 38]. Нами в плазме крови определен микромолярный уровень tGSH ($8,2 \pm 1,4 \mu\text{M}$). Это сумма восстановленной, окисленной и связанной с белками фракций tGSH = GSH + GSSG [6, 13]; внутри клеток существенно выше — миллимолярный уровень (0,5–10,0 мМ) [37]. В митохондриях содержится 10–15% от общего содержания tGSH в клетке [38]. Это особенно важно для митохондрий, где нет каталазы, присутствующей только в пероксисомах [40].

При развитии оксидативного стресса происходит быстрое снижение уровня GSH и увеличение содержания GSSG. GSH истощается вследствие взаимодействия с гипохлорной кислотой, образующейся как часть бактериально-кillingового процесса [37], а также в ходе GSH-пероксидазной реакции [37, 38]. Соотношение GSH/GSSG является ключевым фактором для сигнальной системы транслокации фактора транскрипции NF- κB , который регулирует синтез провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, поэтому GSH можно обозначить как противовоспалительный фактор [40], но GSH требуется также для цитотоксической Т-клеточной активности и функции нейтрофилов при инфекционных и воспалительных процессах [41].

Скорость восстановления GSSG под действием флавоэнзима глутатионредуктазы зависит от NADPH, который образуется в результате пентозофосфатного пути метаболизма углеводов при участии глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, что и лимитирует редокс-циклирование GSH [15, 37]. Для нормальной работы глутатионзависимых ферментов необходим восстановленный глутатион. В клетках при участии глутатионпероксидазы GSH выполняет роль главного антиоксиданта, нейтрализуя токсическое действие путем восстановления H_2O_2 . Благодаря наличию высокореактивной сульфгидрильной группы и обратимости реакции окисления сульфгидрильных групп GSH поддерживается гомеостаз тиоловых антиоксидантов в клетке. GSH участвует в передаче нервных импульсов, синтезе белков и DNA, транспорте аминокислот, регуляции активности ферментов, детоксикации ксенобиотиков [37–39, 41]. Многие липопероксиды GSH-конъюгируются при участии GSH-S-трансферазы либо восстанавливаются под действием глутатионпероксидазы.

В восстановленном состоянии GSH поддерживает цистеиновые остатки гемоглобина и других белков эритроцитов, сохраняет гемоглобин в ферроформе, защищает тиоловые ферменты (оксидоредуктазы, трансферазы, гидролазы, лиазы, лигазы) от окисления [15]. Он восстанавливает поврежденные воспалительным процессом и окси-

данным стрессом тиоловые группы цистеина в белках, возобновляя функции [42]. Кроме защиты от пероксидов и гипохлорной кислоты, GSH снижает содержание NO и пероксинитритов, высокие уровни которых генерируются при сепсисе и воспалительных процессах. При воспалительном или инфекционном процессе GSH предупреждает чрезмерное превышение физиологического уровня NO и его разрушающее действие (посредством нитрозилирования белков) [42]. GSH связывает NO с образованием S-нитрозоглутатиона, денитрозилирует белки, восстанавливая их функцию [43]. Затем при участии нитрозоглутатионредуктазы GSH восстанавливается [15, 42]. Так, его адекватные уровни защищают нейтрофилы и макрофаги (участвующие в бактериальном киллинге посредством продукции активных форм кислорода), предупреждают индуцированное инфекциями, воспалением неконтролируемое развитие оксидативного стресса, приводящего к нарушению функции органов [15, 37]. Физиологический уровень GSH в клетках иммунной системы и высокая активность ферментов — глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы — является важным фактором защиты от инфекции и сепсиса [41].

Взаимодействие белков с GSH восстанавливает их функцию — глутатионилирование цистеиновых остатков обозначено как редокс-чувствительный механизм [42]. Биосинтез тимидиловых нуклеотидов (входящих в DNA) происходит при участии глутаредоксина и тиоредоксина. Тиоредоксин, содержащий свободные SH-группы, легко окисляется, превращаясь в дисульфидную S-S-форму, благодаря чему рибоза восстанавливается в 2-дезоксирибозу (рибонуклеотиды трансформируются в дезоксирибонуклеотиды) [15]. Дефицит GSH и недостаточность ферментов (врожденная или приобретенная), отвечающих за его синтез, могут привести к летальному исходу. Врожденный дефицит гамма-глутамилцистеинлигазы наблюдается очень редко, GSH-синтазы — чаще [44, 45]. Дефицит глутатионпероксидазы связан как с недостаточным поступлением селена с пищей, так и с врожденным дефектом [46]. Свое воздействие на организм селен реализует через систему селенопротеинов, в структуру которых он входит. Ключевыми компонентами системы GSH являются селенсодержащие ферменты — глутатионпероксидазы I, II, III и IV [15, 37, 46].

Заключение

Патогенез гепатита С определяется нарушением функции печени инфекционным процессом, приводящим, с одной стороны, к гипергомоцистеинемии (и аутоиммунному процессу), глутаматной эксайтотоксичности (и гепатоцеребральной энцефалопатии), дефициту таурина [13], с другой стороны, при терапии ПЭГ-ИФН- α с рибовери-

ном — к тяжелой медикаментозной интоксикации и в результате к кумулятивному эффекту. Хронический гепатит С в 40–65% случаев осложняется аутоиммунным гепатитом — вследствие ИФН- α терапии и гипергомоцистеинемии, индуцирующей аутоиммунные процессы, у 5,2–12,5% больных формируется перекрестный аутоиммунный синдром (*overlap*-синдром) с поражением щитовидной железы [47, 48]. Белки вируса гепатита С активируют экспрессию TNF- α , ингибируют рецепторы инсулина [49]. В результате снижается функция транспортера глюкозы (GLUT-4) и липопроteinлипазы, формируются инсулиновая резистентность, стеатоз, фиброз, повышаются липидная пероксидация, образование активных форм кислорода [50], снижается эффективность противовирусной ПЭГ-ИФН- α плюс рибавириновой терапии [51]. Гипергомоцистеинемия и дефицит Тау увеличивают тяжесть оксидативного стресса; гипергомоцистеинемия запускает аутоиммунные процессы [10, 11]. Эти негативные проявления возможно предупредить посредством метаболической терапии [13].

Так, коррекция синтеза холестерина и метаболизма жирных кислот с помощью модуляторов может снизить стеатоз и репликацию вирусов HCV. С этой целью М. Enjōji и соавт. [52] рекомендуют комбинировать ПЭГ-ИФН- α и рибавириновую терапию с приемом питавастатина (2 мг/день) и эйкозапентаеновой кислоты (1,8 мг/день). Уменьшение инсулиновой резистентности сенситизаторами инсулиновых рецепторов — метформином (500 мг 3 раза в день в течение 4 месяцев) [53] и тиазолидиндионами [54] также повышает эффективность ПЭГ-ИФН- α в сочетании с рибавирином.

Негативное действие гипергомоцистеинемии может быть существенно снижено посредством комплексной витаминотерапии, активирующей катаболизм гомоцистеина [13]. *Во-первых*, путем транссульфирования в цистатионин при участии цистатионин- β -синтазы и витамина B₆ (40–80 мг пиридоксальфосфата 2–4 раза в день на протяжении 1–2 месяцев). *Во-вторых*, путем реметилирования в метионин с помощью метионинсинтазы и B₁₂. Последний вводится в мышцы по 100 мкг через день в течение 1–1,5 месяцев, рекомендуется полноценное B₁₂-содержащее питание (рыбное, мясное), а также поддержание нормального функционирования желудочно-кишечного тракта, обеспечивающего всасывание этого кофактора. Реметилирование в метионин осуществляется с помощью метилентетрагидрофолатредуктазы и фолиевой кислоты, которая дозируется от 100–200 до 400 мкг/сут внутрь на протяжении 1–2 месяцев (вначале 1–2 недели B₁₂, а затем фолиевая кислота одновременно с витаминами B₁₂ и B₆). Первое проявление дефицита фолиевой кислоты и/или B₁₂ — мегалобластная (макроцитарная) анемия. Она характеризуется уменьшением

количества эритроцитов, снижением содержания в них гемоглобина, что вызывает увеличение размера эритроцитов. Причина этих симптомов — нарушение синтеза DNA и RNA из-за недостатка их предшественников — тимидиловой кислоты и пуриновых нуклеотидов вследствие дефицита производных H_4 -фолатов. При гиповитаминозе фолиевой кислоты синтез DNA замедляется, появляются аномальные DNA, которые легко распадаются из-за замены тиминового нуклеотида уридиновыми. Клетки кроветворной ткани быстро делятся, поэтому они в первую очередь реагируют на нарушение синтеза нуклеиновых кислот снижением скорости эритропоэза [55, 56].

Классические антиоксиданты — витамины А, С, Е, каротиноиды восстанавливают активные формы кислорода без участия ферментов. Аскорбиновая кислота также инактивирует свободные радикалы, является кофактором пероксидазы [15, 57]. Ряд антиоксидантов (среди них α -токоферол) служит «ловушками» для свободных радикалов кислорода. Гидрофобный антиоксидант — витамин Е медленно встраивается в мембраны, поэтому не оказывает быстрого лечебного эффекта. Его антиоксидантное действие благодаря возможности накапливаться в печени и нервной системе [58] проявляется как в наномолярных концентрациях (модулируя сигнальные системы), так и в микромолярных (реагируя непосредственно со свободными радикалами) [58]. Токоферол назначают (пациентам, не страдающим диабетом) от 100–300 до 600 мг в сутки внутримышечно в течение 2–3 недель (избыточное введение снижает антиоксидантный эффект); витамин А — 100 000–300 000 МЕ в сутки внутрь на 1–2 месяца (при более высоких дозах и регулярном потреблении возможны токсические проявления); витамин С — 300–500 мг внутрь 2 раза в день на 1–2 месяца (при более высоких дозах возможно прооксидантное действие) [13, 54, 57, 58]. В случае дефицита витамина D рекомендуются продукты с высоким содержанием этого витамина (рыба, грибы) [59].

Необходим контроль уровня в крови селена. Его недостаток ведет к снижению продуцирования антител, нарушению дифференцировки тимоцитов (уменьшаются количество клеток с фенотипом CD8+ и численность других субпопуляций тимоцитов), снижению фагоцитарной активности макрофагов. Селен входит в структуру селенопротеинов, в этом качестве его антиоксидантные эффекты значительно возрастают [60]. Применение препаратов селена снижает концентрацию провоспалительных цитокинов — IL-1 β , TNF- α , INF- γ и NO, отмечается редукция активности iNOS [61]. Концентрация селена в норме в плазме — 70–150 мкг/л. Недостаток этого элемента в организме развивается при его поступлении в количестве 5 мкг/день и менее, порогом токсичности является доза 5 мг/день. Суточная

потребность — от 10–20 мкг (для детей) до 40–70 мкг (для взрослых). При очевидном дефиците вводится от 20 до 200 мг селена в сутки в мышцы или принимается СЕЛЕН-АКТИВ (50 мг селена) внутрь 1 раз в сутки в течение месяца. Основным источником селена — пшеничная грубая необработанная мука, сыр, говядина, желтки яиц, чеснок, морепродукты [13, 62].

Тау-терапия гепатита приводит к снижению уровня гомоцистеина в крови [63], гипогликемическому [33] и антиэксцитотоксическому [32] эффекту, нормализации в плазме крови уровней пирувата, лактата, мочевины, орнитина (свидетельство активации цикла мочевинообразования). Необходима курсовая Тау-терапия — по 400 мг 1–2 раза в день внутрь после еды на протяжении 2 месяцев [13, 64]. С целью повышения уровня GSH (при установлении гипохлестеинемии) целесообразен пероральный прием N-acetyl-cysteine [17, 40]. При протоковом холестазе, аутоиммунном холангите используется урсодезоксихолевая кислота (обладающая холеретическим, иммуномодулирующим, антиапоптотическим действием) внутрь по 250 мг 2–4 раза в день до полного разрешения симптомов [48]. С целью уменьшения образования в кишечнике аммиака рекомендуются контроль за потреблением белков (до 1 г на 1 кг массы тела), энергоподдержка за счет легкоусвояемых углеводов растительного происхождения, назначается лактулоза, уменьшающая pH среды в кишечнике и таким образом подавляющая аммониегенные бактерии, снижающая абсорбцию аммиака; в тяжелых случаях применяются антибактериальные средства (ципрофлоксацин, рифаксимин) в течение 5–7 дней, препараты, усиливающие обезвреживание аммиака в печени — L-орнитин-L-аспартат (Гепамерц) и бензоат натрия. Введение в пищевой рацион пробиотиков (молочнокислые бактерии, бифидобактерии, казеин, витамины) нормализует уровни в крови АлАТ, TNF- α при стеатозе [65]. Производные Met — гомоцистеин, меркаптаны приносят существенный вклад в формирование гепатоэнцефалопатии, аутоиммунного гепатита, поэтому использование метионина в качестве лечебного препарата при гипергомоцистеинемии противопоказано [13, 15].

Безинтерфероновая противовирусная терапия хронического гепатита С, состоящая из сочетания ингибитора протеазы АВТ-450 (Velprevir), бустированного ритоновиром, с ингибитором NSSA-комплекса АВТ-267 (Ombitasvir) и ингибитором полимеразы АВТ-333 (Dasabuvir), расценивается как очень эффективная (особенно в отношении генотипа 1b) и щадящая в плане медикаментозной интоксикации, однако она не исключает необходимость комбинации с рибавирином и весьма дорогостоящая [66, 67]. Ее результативность также может быть существенно повышена с помощью метаболической терапии.

Список литературы

- Word Health Organization Initiative for vaccine research (IVR) Hepatitis C page. Available at: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index2.html Accessed January 15, 2008.
- Keating Gillian M., Curran Monique P. Peginterferon-2a (40 kD) plus ribavirin. A review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* 2003; 63 (7):701-30.
- Zeuzem S., Welsch C., Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. *Semin Liver Dis* 2003; 23(1):23-8.
- Oppenheim Y., Ban Y., Tomer Y. Interferon induced autoimmune thyroid disease (AITD): a model for human autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2004; 3:388-93.
- Головченко А.И. Проблемные вопросы диагностики и терапии хронического вирусного гепатита С. *Сучасні медичні технології* 2010; 2:132-6.
- Golovchenko A.I. Challenging issues of diagnostics and treatment of chronic viral hepatitis C. *Suchasni medichni tekhnologii*, 2010; 2:132-6.
- Pozdeev V.K., Pozdeyev N.V. Determination of total aminothiols and neuroactive amino acids in plasma by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Biochemistry (Mosc.) Suppl Ser B: Biomedical Chemistry* 2010; 4(3):288-95.
- Никитина О.Е., Поздеев В.К. Гомоцистеин и цистеин в плазме крови больных хроническим гепатитом С. *Гастроэнтерол С.-Петербурга* 2009; 2(3):60.
- Nikitina O.Ye., Pozdeyev V.K. Homocysteine and cysteine in blood plasma of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol S-Peterburga* 2009; 2(3):60.
- Ventura P., Rosa M.C., Abbati G., et al. Hyperhomocysteinaemia in chronic liver diseases: role of disease stage, vitamin status and methylenetetrahydrofolate reductase genetics. *Liver Int* 2005; 25:49-56.
- Chwatko G., Jakubowski H. The determination of homocysteine-thiolactone in human plasma. *Anal Biochem* 2005; 337:271-7.
- Ji C., Karlowitz N. Hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticulum stress, and alcoholic liver injury. *World J Gastroenterol* 2004; 10(12):1669-708.
- Jakubowski H. Molecular basis of homocysteine toxicity in humans. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61:470-87.
- Moat S.J., Bao L., Fowler B. The molecular basis of cystathionine-beta-synthase (CBS) deficiency in UK and US patients with homocystinuria. *Hum Mutat* 2004; 23:206-10.
- Поздеев В.К., Поздеев Н.В. Методы нейробиохимических исследований в клинике. СПб: Реноме, 2013; 312 с.
- Pozdeev V.K., Pozdeyev N.V. Neurochemical methods of investigations in the clinic. SPb: Reputation, 2013; 312 p.
- Tagawa Tadayasu, Sengupta Shantanu, Chen Hong. Mechanisms for the formation of protein-bound homocysteine in human plasma. *Biochem Biophys Res Communications* 2000; 277:668-74.
- Биохимия: учебник / Под ред. Е.С.Северина. 5-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 768 с.
- Biochemistry: textbook / ed. E.S.Severin. 5th revised and corrected edition. M.: GEOTAR-Media, 2013. 768 p.
- Wang W., Rusin O., Xu X., et al. Detection of homocysteine and cysteine. *J Am Chem Soc* 2005; 127(15):15949-58.
- Droge W., Holm E. Role of cysteine and glutathione in HIV infection and other diseases associated with muscle wasting and immunological dysfunction. *FASEB J* 1997; 11:1077-89.
- Radzishewsky I., Sason H., Wolosker H. D-serine: physiology and pathology. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16(1):72-5.
- Поздеев В.К. Роль нейромодуляторов — глицина, D-серина и таурина в формировании эпилептиформного синдрома. *Рос нейрохирург журн им. А.Л. Поленова* 2014; 6:366-70.
- Pozdeev V.K. Role of neuromodulators: glycine, D-serine and taurine in development of epileptiform syndrome. *Ros neyrokhirur zhurn im. A.L. Polenova* 2014; 6:366-70.
- Olde Damink S.W., Jalan R., Dejong C.H. Interorgan ammonia trafficking in liver disease. *Metab Brain Dis* 2009; 24(1):169-81.
- Roth E. Immune and cell modulation by amino acids. *Clin Nutr* 2007; 26(5):535-44.
- Bakalar B., Duska F., Pacht J., et al. Parenterally administered dipeptide alanyl- glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple trauma patients. *Crit Care Med* 2006; 34:381-6.
- Spittler A., Sautner T., Gornikiewicz A., et al. Post-operative glycyl-glutamine infusion reduces immunosuppression: partial prevention of the surgery induced decrease in HLA-DR expression on monocytes. *Clin Nutr* 2001; 20(1):37-42.
- Ярцев Е.И., Гольдберг Е.Д., Коменников Ю.А. Таурин (фармакологические и противолучевые свойства). М.: Медицина, 1975. 158 с.
- Yartsev Ye.I., Goldberg E.D., Komennikov Yu.A. Taurine (pharmacological and radioprotective properties). M.: Meditsina, 1975. 158 p.
- Wright C.E., Tallan H.H., Lin Y.Y. Taurine: biological update. *Ann Rev Biochem* 1986; 55:427-53.
- Huxtable R.J. Physiological action of taurine. *Physiol Rev* 1992; 72:101-63.
- Pion P. D., Kittleson M.D., Thomas W.P., et al. Response of cats with dilated cardiomyopathy to taurine supplementation. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201(2):275-84.
- Kumari N., Prentice H., Wu J-Y. Immune system, diabetes and the cardiovascular system / Taurine. Springer Science; New York; London. 2013; 8(1):19-30.
- Wu H., Jin Y., Wei J., et al. Mode of action of taurine as a neuroprotector. *Brain Res* 2005; 1038:123-31.
- Sturman J.A. Dietary taurine and reproduction and development. *J Nutr* 1991; 121(11):166-70.
- Bernardini P., Fisher E. Amino acid imbalance and hepatic encephalopathy. *Ann Rev Nutr* 1982; 2:419-54.
- French E.D., Vezzani A., Whetsell Jr. W.O., et al. Antiexcitotoxic actions of taurine in the rat hippocampus studied in vivo and vitro. *Adv Exp Med Biol* 1986; 203:349-62.
- Schaffer S.W., Azuma J., Mozaffari M. Role of antioxidant activity of taurine in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87:91-9.
- Gurujeyalakshmi G., Wang Y., Giri S.N. Suppression of bleomycin-induced nitric-oxide production in mice by taurine and niacin. *Adv Exp Med Biol* 2000; 483:545-61.
- Park E., Alberti J., Quinn M.R., Schuller-Levis G. Taurine chloramines inhibits production of superoxide anion, IL-6 and IL-8 in activated human polymorphonuclear leukocytes. *Adv Exp Med Biol* 1998; 442:177-82.
- Kontny A.K., Szczepanska K., Kowalczewski J., et al. The mechanism of taurine chloramine inhibition of cytokine (interleukin-6, interleukin-8) production by rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2169-77.
- Meister A., Anderson M.E. Glutathione. *Annu Rev Biochem* 1983; 52:711-60.
- Griffith O.W. Biologic and pharmacologic regulation of mammalian glutathione synthesis. *Free Radic Biol Med* 1999; 27(9-10):922-35.
- Fernandez-Checa J.C., Kaplowitz N., Garcia-Ruiz C., et al. GSH transport in mitochondria: defense against TNF-induced oxidative stress and alcohol-induced defect. *Am J Physiol* 1997; 273(1, Pt 1):7-17.
- Peristeris P., Clark B.D., Gatti S., et al. N-acetylcysteine and glutathione as inhibitors of tumor necrosis factor production. *Cell Immunol* 1992; 140(2):390-9.
- Droge W., Breitkreutz R. Glutathione and immune function. *Proc Nutr Soc* 2000; 59(4):595-600.
- Le-Donne I., Rossi R., Colombo G., et al. Protein S-glutathionylation: a regulatory device from bacteria to humans. *Trends Biochem Sci* 2009; 34(2):85-96.
- Foster M.W., Hess D.T., Stamler J.S. Protein S-nitrosylation in health and disease: a current perspective. *Trends Mol Med* 2009; 15(9):391-404.
- Kamerbeek N.M., Van Z.R., De B.M., et al. Molecular

- basis of glutathione reductase deficiency in human blood cells. *Blood* 2007; 109(8):3560-6.
45. *Ristoff E., Larsson A.* Inborn errors in the metabolism of glutathione. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:16-26.
46. *Hesketh J.* Nutrigenomics and selenium: Gene expression patterns, physiological, targets, and genetics. *Ann Rev Nutr* 2008; 28:157-77.
47. *Leuschner U.* Overlap syndromes. Atypical manifestations of autoimmune hepatitis. *Dr Falk Pharma GmbH* 2001; 44 p.
48. *Ивашкин В.Т., Буверов А.О.* Перекрестные синдромы как атипичные проявления аутоиммунного гепатита. *Клин перспективы гастроэнтерол гепатол* 2003; 1:20-5.
48. *Ivashkin V.T., Buyeverov A.O.* Overlap syndromes as atypical manifestation of autoimmune hepatitis. *Klin perspektivy gastroenterol gepatol* 2003; 1:20-5.
49. *Shintani Y., Fujie H., Miyoshi H., et al.* Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; 126:840-8.
50. *Zekry A., McHutchinson J.G., Diehl A.M.* Insulin resistance and steatosis in hepatitis C virus infection. *Gut* 2005; 54(7):903-6.
51. *Mizuta T., Kawaguchi Y., Eguchi Y., et al.* Whole-body insulin sensitivity index is a highly specific predictive marker for virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high viral load. *Dig Dis Sci* 2010; 5(1):183-9.
52. *Enjoji M., Kohjima M., Kotoh K., Nakamuta M.* Metabolic disorders and steatosis in patients with chronic hepatitis C: Metabolic strategies for antiviral treatments. *Int J Hepatol* 2012; 2012: Article ID 264017, 7 p.
53. *Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., et al.* Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358:893-4.
54. *Trappoliere M., Tuccillo C., Federico A., et al.* The treatment of NAFLD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9:299-304.
55. *Cravo M.L., Gloria L.M., Selhub J., et al.* Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr* 1996;63(2):220-4.
56. *Karakula H., Opolska A., Kowal A., et al.* Does diet affect our mood? The significance of folic acid and homocysteine. *Pol Merkur Lekarski* 2009; 26(152):136-41.
57. *Fennessy F.M., Moneley D.S., Wang J.H., et al.* Taurine and vitamin C modify monocyte and endothelial dysfunction in young smokers. *Circulation* 2003; 107(3):410-5.
58. *Nemmiche S., Chabane-Sari D., Guiraud P.* Role of α -tocopherol in cadmium-induced oxidative stress in Wistar rat's blood, liver and brain. *Chem Biol Interact* 2007; 170:221-30.
59. *Yasutake K., Kohjima M., Kotoh K., et al.* Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(7):1756-67.
60. *McKenzie R.C., Rafferty T.S., Beckett G.J.* Selenium: an essential element for immune function. *Immunol Today* 1998; 19:342-5.
61. *Whitacre M.E.* Selenium and mitochondrial integrity in the pancreas of the chick. *J Nutr* 1983; 113(10):1972-83.
62. *Скальный А.В., Рудаков И.А.* Биэлементы в медицине: Биология. М.: Мир, 2004; 272 с.
62. *Skal'ny A.V., Rudakov I.A.* Bio-elements in medicine: Biology. М.: Mir, 2004; 272 p.
63. *Ahn C.S.* Effect of taurine supplementation on plasma homocysteine levels of the middle-aged Korean women. *Adv Exp Med Biol* 2009; 643:415-22.
64. *Lourenco R., Camilo M.E.* Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutr Hosp* 2002; 17(6):262-70.
65. *Loguercio C., De Simone T., Federico A., et al.* Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2144-6.
66. *Poordaad F., Lawitz E., Kowdley K.V., et al.* Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013; 368:45-53.
67. *Бацких С.Н.* Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С: смена препаратов или новая парадигма лечения? *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2014; 24(4):23-31.
67. *Batskikh S.N.* Interferon-free therapy of chronic hepatitis C: change of agents or new treatment paradigm? *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2014; 24(4):23-31.

Роль дефектов аутофагии и значение адгезивно-инвазивных *Escherichia coli* в генезе болезни Крона

И.В. Маев¹, Д.Н. Андреев¹, Д.В. Ракитина², Ю.П. Байкова²

¹ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²ФГБУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

Role of autophagy defects and significance of adherent-invasive *Escherichia coli* in Crohn's disease development

I.V. Mayev¹, D.N. Andreyev¹, D.V. Rakitina², Yu.P. Baykova²

¹ State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² State educational government-financed institution of continuing professional education «Scientific research institute of physical and chemical medicine», Federal Medical-Biological Agency, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Представить новые данные о роли молекулярно-генетических нарушений врожденного иммунитета при болезни Крона (БК), а также осветить значение адгезивно-инвазивных *Escherichia coli* (АИЕС) как микроорганизмов, потенциально участвующих в генезе БК.

Основные положения. С современных позиций этиология БК носит комплексный характер и определяется такими компонентами, как генетическая предрасположенность, инфекционный агент и сре-

The aim of review. To present new data on a role of molecular genetic disorders of innate immunity at Crohn's disease (CD), and to demonstrate the role of adherent-invasive *Escherichia coli* (AIEC) as the microorganisms potentially involved in CD development.

Summary. According to modern concept, etiology of CD has complex nature and is determined by genetic predisposition, infectious agents and environmental factors. Alteration of autophagy process (defects of NOD2/CARD15, ATG16L1, IRGM genes) is one of genetically

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

Mayev Igor V — MD, PhD, professor, honored doctor of the Russian Federation, honored scientist of the Russian Federation, corresponding member of the Russian Academy of Science, vice-rector for academic activity, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, head of the chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology

Андреев Дмитрий Николаевич — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Контактная информация: dna-mit8@mail.ru

Andreev Dmitry N — assistant-professor, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: dna-mit8@mail.ru

Ракитина Дарья Викторовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории протеомного анализа НИИ ФХМ ФМБА России

Rakitina Darya V. — Cand. Biol. Sci., senior research associate, Laboratory of proteomic analysis of scientific research institute, FHM FMBA of the Russian Federation

Байкова Юлия Павловна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории протеомного анализа НИИ ФХМ ФМБА России

Baykova Yuliya P. — Cand. Biol. Sci., research associate, Laboratory of proteomic analysis of scientific research institute FHM FMBA of the Russian Federation

довые факторы. Одним из базовых для БК генетически-детерминированных нарушений врожденного иммунитета является альтерация процесса аутофагии (дефекты генов *NOD2/CARD15*, *ATG16L1*, *IRGM*). Помимо этого для БК характерны дисбиотические нарушения кишечника, ассоциированные с повышением количества микроорганизмов, обладающих патогенным потенциалом, в частности АИЕС. Данный фенотип микроорганизмов обладает способностями к адгезии к эпителиоцитам слизистой оболочки, внедрению в них, а также к активной репликации внутри макрофагов. У лиц с генетической предрасположенностью репликация АИЕС в макрофагах в условиях сниженного клиренса микроорганизмов за счет альтерации процесса аутофагии может индуцировать иррациональный иммунный ответ с развитием характерных для БК воспалительных изменений.

Заключение. В основе современной модели развития БК лежат дисбиотические нарушения кишечника, ассоциированные с повышением количества микроорганизмов, обладающих патогенным потенциалом (АИЕС), а также генетически-детерминированные дефекты механизмов врожденного иммунитета (альтерация аутофагии). Безусловно, такая модель скорее всего правомочна только для определенной части популяции пациентов с БК, тем не менее на настоящий момент она является базисом для дальнейшего изучения этиопатогенеза рассматриваемой патологии.

Ключевые слова: болезнь Крона, врожденный иммунитет, аутофагия, ксенофагия, микробиота, *NOD2/CARD15*, *ATG16L1*, *IRGM*, *Escherichia coli*, АИЕС.

determined disorders of innate immunity typical for CD. Besides that intestinal dysbiotic disorders associated with elevation of quantity of microorganisms, possessing pathogenic potential, in particular АИЕС is characteristic for CD. This phenotype of microorganisms has capacity of adhesion to mucosal epithelial cells, invasion, and active replication inside macrophages. In patients with genetic predisposition АИЕС replication in macrophages at reduced clearance of microorganisms due to alteration of autophagy process can induce the unsound immune response with development inflammatory changes characteristic for CD.

Conclusion. Intestinal dysbiosis associated with elevation of quantity of microorganisms, possessing pathogenic potential (АИЕС), as well as genetically — determined defects of innate immunity (autophagy alteration) lay in a basis of up-to-date model of CD development. Undoubtedly, such model is most likely relevant only for selected part of CD patients, nevertheless for the present moment it is the basic for the further studying of CD etiopathogenesis.

Key words: Crohn's disease, innate immunity, autophagy, xenophagy, microbiota, *NOD2/CARD15*, *ATG16L1*, *IRGM*, *Escherichia coli*, АИЕС.

Согласно современным представлениям *болезнь Крона* (БК) — это мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся неспецифическим гранулематозным трансмуральным воспалением с сегментарным поражением любого отдела желудочно-кишечного тракта, а также развитием внекишечных и системных осложнений с поражением суставов, кожи, глаз и слизистых оболочек [1, 2]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что заболеваемость и распространенность БК характеризуются перманентной тенденцией к росту, особенно четко прослеживающейся в странах Северной Европы и Северной Америки [3, 4]. В этих регионах выявляемость заболевания в среднем составляет от 150 до 250 больных на 100 000 населения [3–5]. Тенденция к росту заболеваемости и распространенности БК в сочетании с преимущественным поражением лиц трудоспособного возраста возводит эту проблему в класс социально значимых, определяя ее повышенную актуальность [2, 6].

В арсенале клиницистов сегодня отсутствуют высокоэффективные методы лечения БК, что отчасти детерминировано неполным раскрытием

всех этиопатогенетических механизмов, задействованных в генезе данной патологии. Действительно, несмотря на существенные продвижения в области понимания молекулярно-генетического базиса БК, произошедшие в течение последних десятилетий, этиология этого заболевания остается достоверно неизвестной [6]. Тем не менее, опираясь на эпидемиологические, генетические и клинические исследования, проведенные к настоящему времени, можно сделать вывод, что этиология БК носит комплексный характер и определяется такими компонентами, как генетическая предрасположенность, инфекционный агент и средовые факторы [7]. На основании сказанного наиболее распространенная гипотеза генеза БК заключается в том, что заболевание возникает в результате иррационального агрессивного иммунного ответа на компоненты кишечной микробиоты у генетически предрасположенных лиц [7–9].

Молекулярно-генетические дефекты аутофагии при БК

Изначально на роль генетического фактора в развитии БК указывали результаты много-

численных эпидемиологических исследований. В частности, многие наблюдения свидетельствуют, что у членов семьи больных БК нередко развивается данная патология [10, 11]. Более того, относительный риск ее формирования среди родственников первой степени родства практически в 14–15 раз выше, чем в общей популяции [11]. Примерно один из 5 пациентов с БК имеет, по крайней мере, одного родственника с указанной патологией [12]. В одном из последних мета-анализов, включившем несколько исследований с участием монозиготных близнецов, была продемонстрирована 30,3%-ная конкордантность (т. е. заболеваемость обоих близнецов) для БК [13]. В целом именно вышеперечисленные факты явились предпосылками к проведению геномных скринингов с целью идентификации локусов predisposition к БК.

Ранние генетические исследования БК существенно лимитировались научно-техническим прогрессом и их результаты фактически были несостоятельны, однако интеграция в медицинскую науку *полногеномных ассоциативных исследований* (ПГАИ; от англ. *genome-wide association study*, GWAS) явилась мощнейшим катализатором понимания концепции патогенеза заболевания [14, 15]. К настоящему времени в ПГАИ было идентифицировано более 140 локусов, в большей или меньшей степени определяющих предрасположенность к БК [16, 17]. При этом наиболее фундаментальное значение имело изучение ассоциации БК с мутациями генов, регулирующих процессы врожденного иммунитета, включая рекогницию бактериального паттерна и аутофагию [15, 16, 18].

Аутофагия представляет собой клеточный механизм утилизации избыточных или поврежденных белков, белковых комплексов и клеточных органелл, осуществляемый лизосомами той же клетки [19, 20]. Помимо этого, аутофагия играет важную роль в иммунной защите против вирусных, бактериальных и паразитарных инфекций путем селективной утилизации микроорганизмов в лизосомах; данный процесс называется ксенофагией [21]. Аутофагия является также интегральным звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом, обеспечивая антигены для презентации главному комплексу гистосовместимости II класса (МНС-II) [22].

В начале 2001 г. двумя независимыми группами исследователей был идентифицирован первый локус предрасположенности к БК — ген *NOD2*, также известный как *CARD15* [23, 24]. Ген *NOD2/CARD15* кодирует цитозольный белок NOD2, который является внутриклеточным паттерн-распознающим рецептором, связывающим *мурамил-дипептид* (МДП) — компонент бактериального пептидогликана стенок грамположительных и грамотрицательных бактерий [25, 26]. Белок NOD2 экспрессируется преимущественно

в иммунокомпетентных клетках, таких как макрофаги, дендритные клетки, а также в клетках Панета [27]. К сегодняшнему дню определена роль NOD2 в процессах индукции аутофагии при непосредственном взаимодействии с другими белками—регуляторами данного процесса [28, 29].

На настоящий момент идентифицировано более 30 вариаций гена *NOD2/CARD15* [30]. Однако наиболее частыми аллельными вариантами, ассоциированными с БК в европейской и американской популяции, считаются две миссенс-мутации, представленные *однонуклеотидными полиморфизмами* (ОНП) — Arg702Trp, Gly908Arg, и одна мутация со сдвигом рамки считывания — Leu1007fsinsC [14, 15, 31]. Именно эти мутации представляют 82% всех вариаций гена *NOD2/CARD15*, ассоциированных с БК [32], причем каждая из них детерминирует различный риск формирования БК. Так, согласно мета-анализу S. Yazdanyar и соавт., отношение шансов развития БК составляет 2,2 (95% ДИ 2,0–2,5) для Arg702Trp; 2,6 (95% ДИ 2,2–2,9) для Gly908Arg и 3,8 (95% ДИ 3,4–4,3) для Leu1007fsinsC [32]. Перечисленные выше мутации гена *NOD2/CARD15* затрагивают регион рекогниции МДП — участок лейцин-обогащенного повторного мотива (LRR), нарушая процесс распознавания бактериальных паттернов и инициации аутофагии [15, 18, 33].

Помимо вариаций гена *NOD2/CARD15*, по результатам нескольких ПГАИ, было установлено, что ОНП гена *ATG16L1* (T300A) ассоциирован с высоким риском развития БК [34–36]. Продуктом данного гена является белок-модулятор аутофагии — ATG16L1, который в составе комплекса с ATG5–ATG12 отвечает за образование аутофагосомы (рис. 1) [37]. Считается, что мутации гена *ATG16L1* сопровождаются альтерацией активации ксенофагии, при распознавании паттернов внутриклеточных бактерий белком NOD2 [38, 39]. Помимо этого, дефекты *ATG16L1* приводят к дисрегуляции процесса экзоцитоза кишечных α -дефензинов (пептиды с антибактериальным действием) из клеток Панета, что также может играть непосредственную роль в генезе БК [40].

ПГАИ идентифицировали и другой ген аутофагии, ассоциированный с БК, — *IRGM* [34, 41]. Данный ген кодирует белок — иммунитет-связанную гуанозин-трифосфатазу М (IRGM) [42]. Истинная функция и значение этого белка в процессе аутофагии до сих пор обсуждаются. Предполагается, что IRGM может принимать участие в защите клетки от внутриклеточной бактерии, а также в финальных этапах деградации субстрата аутолизосомы [37, 43].

Таким образом, молекулярные дефекты процесса аутофагии играют прямую роль в генезе БК. Это лишний раз подчеркивается иденти-

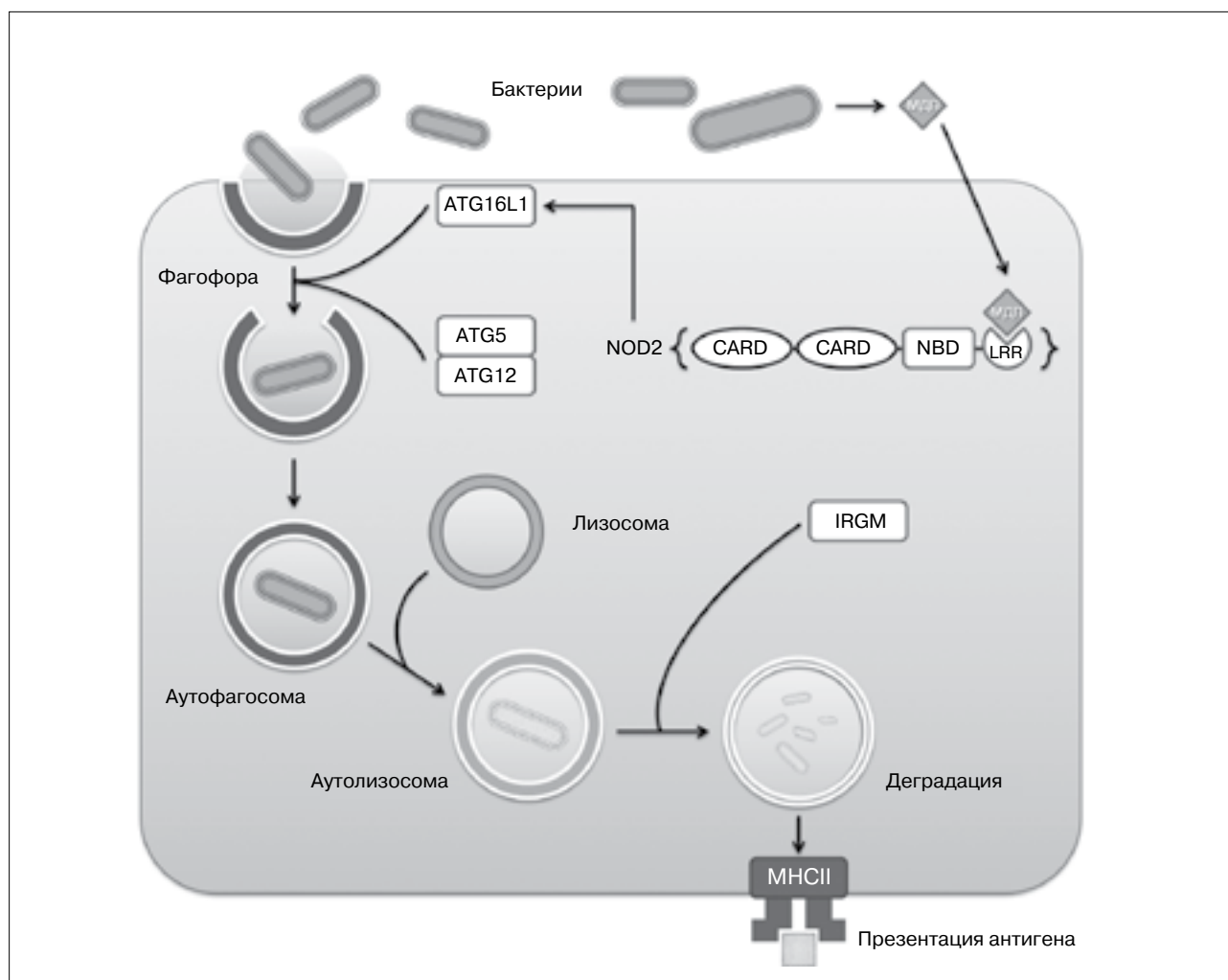


Рис. 1. Основные этапы аутофагии (ксенофагии) [15, 38]

фикации в ПГАИ и генов, опосредованно принимающих участие в указанном процессе, таких как *ULK1*, *PTPN2*, *LRRK2*, *TLR4* [18]. В совокупности представленные данные свидетельствуют об альтерации аутофагии у пациентов с БК. Несостоятельность этого процесса может снижать клиренс ряда бактерий, в том числе обладающих патогенными свойствами. Ввиду наличия названных факторов сегодня активно исследуется взаимосвязь БК с возможными каузативными инфекционными агентами [7, 18, 37].

Адгезивно-инвазивные *Escherichia coli* и БК

К настоящему времени было показано, что у пациентов с БК имеются существенные отклонения микробиома кишечника, проявляющиеся дисбиозом [44]. Данные изменения характеризуются снижением количества большинства условно положительных видов бактерий (*Firmicutes* и *Bacteroidetes*) и повышением числа микроорганизмов, обладающих патогенным потенциалом (*Enterobacteriaceae*) [45–47]. Подобные

ассоциации также были выявлены в крупном исследовании при педиатрической форме БК с повышением в составе кишечной микрофлоры семейств *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Veillonellaceae* и *Fusobacteriaceae* [48]. Между тем пока достоверно не известно, являются ли дисбиотические изменения предшественниками БК или следствием воспалительного процесса. Однако существуют достоверные данные, что триггерами этих изменений могут являться средовые факторы, включая факторы образа жизни пациента [7]. К ним, в частности, относятся табакокурение, «западный» тип диеты (большое количество жиров и сахара в рационе в сочетании с низким количеством пищевых волокон), а также антибиотикотерапия [49–51].

Количественное повышение *Enterobacteriaceae* у пациентов с БК представляет отдельный интерес вследствие того, что ряд родов этого семейства обладает значительными патогенными свойствами. Действительно, стоит отметить, что *Escherichia coli* — наиболее изучаемый за последние 10–15 лет в контексте этиологии БК микроорганизм [52].

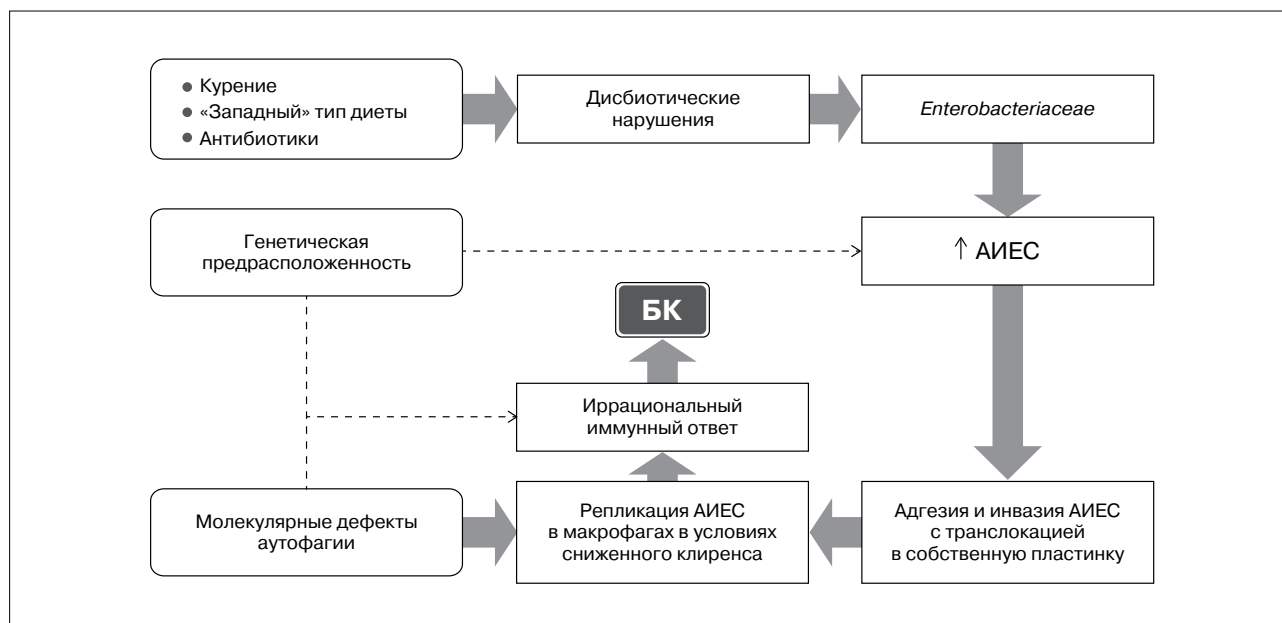


Рис. 2. Гипотеза этиопатогенеза БК

При БК слизистая подвздошной кишки колонизирована *E. coli* в 36,7% случаев по сравнению с 6,2% у здоровых лиц [53]. Более того, повышенные уровни anti-*E. coli* OmpC антител наблюдаются у 55% пациентов с БК и лишь у 5% здоровых людей [54, 55]. При этом содержание anti-*E. coli* OmpC антител нередко коррелирует с тяжестью заболевания [54].

Значимая часть *E. coli*, ассоциированных с БК, обладает способностями к адгезии к эпителиоцитам слизистой оболочки, внедрению в них, а также к активной репликации внутри макрофагов [53, 56, 57]. Данный фенотип микроорганизма получил название *адгезивно-инвазивные E. coli* (АИЕС) [57]. Установлено, что несмотря на общие фенотипические характеристики, штаммы АИЕС, выделенные от больных БК, обладают определенной гетерогенностью [58–61]. Наиболее изученным штаммом является LF82, и большинство патогенетических закономерностей ассоциации АИЕС с БК в литературе описано на его модели [52, 56].

АИЕС экспрессируют фимбрии 1-го типа (FimH), обеспечивающие адгезию к эпителиоцитам слизистой оболочки кишечника [62]. Данный процесс опосредуется связью фимбрий с поверхностным гликопротеином эпителиоцитов подвздошной кишки — CEACAM6, повышенная экспрессия которого наблюдается у 35% пациентов с БК [63, 64]. Кроме того, фимбрии 1-го типа обладают способностью к связи с белком GP2 на апикальной поверхности М-клеток, покрывающих пейеровы бляшки. Эта особенность в сочетании с экспрессией длинных полярных фимбрий (Lpf) позволяет АИЕС транслоцироваться в собственную пластинку слизистой оболочки, где они кон-

тактируют с макрофагами и дендритными клетками [65]. Следует сказать, что на процесс адгезии АИЕС могут оказывать влияние диетические факторы. Относительно недавно было показано, что мальтодекстрин — полисахарид, являющийся продуктом неполного гидролиза крахмала и используемый в качестве пищевой добавки, способствует увеличению экспрессии фимбрий 1-го типа АИЕС, приводя к усилению адгезивной способности микроорганизма [66].

Инвазия в эпителиальные клетки осуществляется посредством взаимодействия OmpC АИЕС и поверхностного гликопротеина GP96 энтероцитов [67]. Данный процесс ассоциируется с продукцией энтероцитами провоспалительных цитокинов, включая IL-8 и CCL20, что приводит к рекрутированию в зону контакта с инфектом макрофагов и антиген-представляющих клеток [68, 69]. Макрофаги, продуцируя TNF α , способствуют повышению экспрессии CEACAM6, усиливая потенциал к колонизации слизистой АИЕС [56, 64].

Важной особенностью АИЕС является их способность к выживанию и активной репликации внутри макрофагов [53, 56]. При этом в макрофагах не активируется процесс клеточной гибели, в том числе апоптоз [70]. На настоящий момент природа этих событий до конца не изучена. Отчасти эти явления могут объясняться дефектами аутофагии, за счет которых инактивируется клиренс АИЕС [71]. Действительно, при наличии ОНП гена *ATG16L1* (T300A), ассоциированного с БК, клиренс АИЕС мононуклеарными клетками существенно снижен [72]. Более того, в недавнем экспериментальном исследовании было продемонстрировано, что АИЕС могут модулировать актив-

ность микроРНК (MIR30C и MIR130A), которые приводят к регрессии экспрессии белков ATG16L1 и IRGM, тем самым ингибируя процесс аутофагии [73]. Инактивация апоптоза макрофагов и дендритных клеток при инвазии АИЕС может опосредоваться альтерацией функции каспазы-3, играющей одну из ключевых ролей в программируемой клеточной гибели [74]. Репликация АИЕС внутри макрофагов приводит к перманентной активации иммунокомпетентных клеток, продукции TNF α , а также к формированию гранулемы — характерного признака БК [44, 75].

В недавних исследованиях также установлено, что АИЕС способны уклоняться от иммунного ответа за счет блокировки белка STAT-1, опосредованно влияющего на транскрипцию INF γ -зависимых генов в эпителиоцитах кишечника, приводя к регрессии определенных звеньев иммунного ответа [76].

Таким образом, АИЕС обладают целым рядом свойств, которые можно охарактеризовать как вирулентные. Среди них одно из центральных мест в формировании воспалительной реакции, характерной для БК, принадлежит активной репликации АИЕС внутри макрофагов без гибели последних. Безусловно, в этих процессах остаются многие неизвестные переменные. Пока не совсем понятно и то, насколько все экспериментальные исследования *in vitro*, проведенные в этом контексте, воспроизводимы *in vivo*. Тем не менее, существующие модели на животных демонстрируют нам, что такие ассоциации вполне правомочны. Так, АИЕС (штамм LF82) способны индуцировать тяжелый колит, ассоциированный с низкой выживаемостью, потерей веса, ректальными кровотечениями на фоне эрозивного повреждения слизистой кишечника у трансгенных мышей, экспрессирующих человеческий гликопротеин CEACAM6. При этом наблюдается повышение провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-17, а уровень противовоспалительного IL-10, наоборот, снижается [77].

Фактически такой же эффект был отмечен на модели хронической АИЕС-инфекции (штамм NRG857c) у нетрансгенных мышей с развитием трансмурального воспаления и фиброза на фоне повышения числа провоспалительных цитокинов TNF α и IL-17 [78].

Бесспорно, текущий теоретический базис позволяет рассматривать АИЕС как потенциальную терапевтическую мишень при БК. В исследованиях *in vitro* была показана эффективность фторхинолон-содержащих режимов антибактериальной терапии [79]. Однако важно отметить, что мультирезистентность АИЕС наблюдается в 65,5% случаев [80]. Более того, в условиях *in vivo* АИЕС обладают выраженной способностью к формированию биопленок [81], которые существенно снижают чувствительность микроорганизмов к антибактериальной терапии.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что современная модель этиопатогенеза БК носит комплексный характер. В основе этой модели лежат дисбиотические нарушения кишечника, ассоциированные с повышением количества микроорганизмов, обладающих патогенным потенциалом (АИЕС), а также генетически-детерминированные дефекты механизмов врожденного иммунитета (альтерация аутофагии). Так, у лиц с генетической предрасположенностью репликация АИЕС в макрофагах в условиях сниженного клиренса микроорганизмов может индуцировать иррациональный иммунный ответ с развитием характерных для БК воспалительных изменений (рис. 2). Без сомнения такая модель скорее всего правомочна только для определенной части популяции пациентов с БК, тем не менее в настоящее время она является базисом для дальнейшего изучения этиопатогенеза рассматриваемой патологии.

Список литературы

1. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект). Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2012; 6:66-82.
1. The Russian Gastroenterological Association guidelines for Crohn's disease treatment in adults (the draft). Ross. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2011; 6:66-82 (in Russian).
2. Маев И.В., Андреев Д.Н. Новые подходы к диагностике и лечению болезни Крона. Тер архив. 2014; 8:4-12.
2. Maev I. V., Andreev D. N. New approaches to diagnosing and treating Crohn's disease. Ter Arkh. 2014; 86(8):4-12 (in Russian).
3. Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M., et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012; 142(1):46-54.
4. Burisch J., Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. Curr Opin Gastroenterol. 2013; 29 (4):357-62.
5. Kappelman M.D., Moore K.R., Allen J.K., Cook S.F. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. Dig Dis Sci. 2013; 58(2):519-25.
6. Парфенов А.И. Болезнь Крона: к 80-летию описания. Тер архив. 2013; 8:35-42.
6. Parfenov A.I. Crohn's disease: on the occasion of the 80th anniversary of description. Ter Arkh. 2013; 8:35-42 (in Russian).
7. Carrière J., Darfeuille-Michaud A., Nguyen H.T. Infectious etiopathogenesis of Crohn's disease. World J Gastroenterol. 2014; 20(34):12102-17.
8. Xavier R.J., Podolsky D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature. 2007; 448(7152):427-34.
9. Strober W., Fuss I., Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. J Clin Invest. 2007; 117(3):514-21.
10. Halme L., Paavola-Sakki P., Turunen U., Lappalainen M., Farkkila M., Kontula K. Family and twin studies in

- inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:3668-3672.
11. Peeters M., Nevens H., Baert F., Hiele M., de Meyer A.M., Vlietinck R., Rutgeerts P. Familial aggregation in Crohn's disease: Increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111:597-603.
 12. Dorn S.D., Abad J.F., Panagopoulos G., Korelitz B.I. Clinical characteristics of familial versus sporadic Crohn's disease using the Vienna Classification. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:201-206.
 13. Brant S.R. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17:1-5.
 14. Sands B.E., Siegel C.A. Crohn's disease. In: *Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J.*, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010: chap 111.
 15. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические механизмы развития болезни Крона. *Молекулярная медицина*. 2014; 3:21-27.
 15. Maev I.V., Andreev D.N. Molecular genetic mechanisms of development of Crohn's disease. *Mol Med*. 2014; (3):21-27 (in Russian).
 16. Jostins L., Ripke S., Weersma R.K., Duerr R.H., McGovern D.P., Hui K.Y. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012; 491:119-124.
 17. Liu J.Z., Anderson C.A. Genetic studies of Crohn's disease: past, present and future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014; 28(3):373-86.
 18. Nguyen H.T., Lapaquette P., Bringer M.A., Darfeuille-Michaud A. Autophagy and Crohn's disease. *J Innate Immun*. 2013; 5(5):434-43.
 19. Klionsky D.J., Emr S.D. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation. *Science*. 2000; 290(5497):1717-21.
 20. Kirkegaard K., Taylor M.P., Jackson W.T. Cellular autophagy: surrender, avoidance and subversion by microorganisms. *Nat Rev Microbiol*. 2004; 2(4):301-14.
 21. Levine B. Eating oneself and uninvited guests: autophagy-related pathways in cellular defense. *Cell*. 2005; 120(2):159-62.
 22. Schmid D., Pypaert M., Münz C. Antigen-loading compartments for major histocompatibility complex class II molecules continuously receive input from autophagosomes. *Immunity*. 2007; 26(1):79-92.
 23. Hugot J.P., Chamaillard M., Zouali H., Lesage S., Cézard J.P., Belaiche J., Almer S., Tysk C., O'Morain C.A., Gassull M., Binder V., Finkel Y., Cortot A., Modigliani R., Laurent-Puig P., Gower-Rousseau C., Macry J., Colombel J.F., Sahbatou M., Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:599-603.
 24. Ogura Y., Bonen D.K., Inohara N., Nicolae D.L., Chen F.F., Ramos R., Britton H., Moran T., Karaliuskas R., Duerr R.H., Achkar J.P., Brant S.R., Bayless T.M., Kirschner B.S., Hanauer S.B., Nuñez G., Cho J.H. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:603-6.
 25. Girardin S.E., Boneca I.G., Viala J., Chamaillard M., Labigne A., Thomas G., Philpott D.J., Sansonetti P.J. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem*. 2003; 278(11):8869-72.
 26. Grimes C.L., Ariyananda Lde Z., Melnyk J.E., O'Shea E.K. The innate immune protein Nod2 binds directly to MDP, a bacterial cell wall fragment. *J Am Chem Soc*. 2012; 134(33):13535-7.
 27. Lala S., Ogura Y., Osborne C., Hor S.Y., Bromfield A., Davies S., Ogunbiyi O., Nuñez G., Keshav S. Crohn's disease and the NOD2 gene: A role for paneth cells. *Gastroenterology* 2003; 125:47-57.
 28. Cooney R., Baker J., Brain O., Danis B., Pichulik T., Allan P., Ferguson D.J., Campbell B.J., Jewell D., Simmons A. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med*. 2010; 16(1):90-7.
 29. Travassos L.H., Carneiro L.A., Ramjeet M., Hussey S., Kim Y.G., Magalhães J.G., Yuan L., Soares F., Chea E., Le Bourhis L., Boneca I.G., Allaoui A., Jones N.L., Nuñez G., Girardin S.E., Philpott D.J. Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. *Nat Immunol*. 2010; 11:55-62.
 30. Lesage S., Zouali H., Cezard J.P., Colombel J.F., Belaiche J., Almer S., Tysk C., O'Morain C., Gassull M., Binder V., Finkel Y., Modigliani R., Gower-Rousseau C., Macry J., Merlin F., Chamaillard M., Jannot A.S., Thomas G., Hugot J.P. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70:845-57.
 31. Tsianos E.V., Katsanos K.H., Tsianos V.E. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(2):105-18.
 32. Yazdanyar S., Weischer M., Nordestgaard B.G. Genotyping for NOD2 genetic variants and crohn disease: a metaanalysis. *Clin Chem*. 2009; 55(11):1950-7.
 33. Yamamoto S., Ma X. Role of Nod2 in the development of Crohn's disease. *Microbes Infect*. 2009; 11(12):912-918.
 34. Barrett J.C., Hansoul S., Nicolae D.L., Cho J.H., Duerr R.H., Rioux J.D., Brant S.R., Silverberg M.S., Taylor K.D., Barmada M.M., Bitton A., Dassopoulos T., Datta L.W., Green T., Griffiths A.M., Kistner E.O., Murtha M.T., Regueiro M.D., Rotter J.I., Schumm L.P., Steinhart A.H., Targan S.R., Xavier R.J., NIDDK IBD Genetics Consortium, Libioulle C., Sandor C., Lathrop M., Belaiche J., Dewit O., Gut I., Heath S., Laukens D., Mni M., Rutgeerts P., Van Gossum A., Zelenika D., Franchimont D., Hugot J.P., de Vos M., Vermeire S., Louis E.; Belgian-French IBD Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium, Cardon L.R., Anderson C.A., Drummond H., Nimmo E., Ahmad T., Prescott N.J., Onnie C.M., Fisher S.A., Marchini J., Ghori J., Bumpstead S., Gwilliam R., Tremelling M., Deloukas P., Mansfield J., Jewell D., Satsangi J., Mathew C.G., Parkes M., Georges M., Daly M.J. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008; 40:955-62.
 35. Hampe J., Franke A., Rosenstiel P., Till A., Teuber M., Huse K., Albrecht M., Mayr G., De La Vega F.M., Briggs J., Günther S., Prescott N.J., Onnie C.M., Häslér R., Sipos B., Fölsch U.R., Lengauer T., Platzer M., Mathew C.G., Krawczak M., Schreiber S. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn's disease in ATG16L1. *Nat Genet* 2007; 39(2):207-11.
 36. Rioux J.D., Xavier R.J., Taylor K.D., Silverberg M.S., Goyette P., Huett A., Green T., Kuballa P., Barmada M.M., Datta L.W., Shugart Y.Y., Griffiths A.M., Targan S.R., Ippoliti A.F., Bernard E.J., Mei L., Nicolae D.L., Regueiro M., Schumm L.P., Steinhart A.H., Rotter J.I., Duerr R.H., Cho J.H., Daly M.J., Brant SR. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007; 39:596-604.
 37. Marcuzzi A., Bianco A.M., Girardelli M., Tommasini A., Martelossi S., Monasta L., Crovella S. Genetic and functional profiling of Crohn's disease: autophagy mechanism and susceptibility to infectious diseases. *Biomed Res Int*. 2013; 2013:297501.
 38. Maev I.V., Andreev D.N. Role of mutations in NOD2/CARD15, ATG16L1, and IRGM in the pathogenesis of Crohn's disease. *International Journal of Biomedicine*. 2014; 4(1):7-10.
 39. Kuballa P., Huett A., Rioux J.D., Daly M.J., Xavier R.J. Impaired autophagy of an intracellular pathogen induced

- by a Crohn's disease associated ATG16L1 variant. *PLoS One*. 2008; 3(10):e3391
40. Cadwell K., Liu J.Y., Brown S.L., Miyoshi H., Loh J., Lennerz J.K., Kishi C., Kc W., Carrero J.A., Hunt S., Stone C.D., Brunt E.M., Xavier R.J., Sleckman B.P., Li E., Mizushima N., Stappenbeck T.S., Virgin H.W. 4th. A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature*. 2008; 456(7219):259-63
 41. Parkes M., Barrett J.C., Prescott N.J., Tremelling M., Anderson C.A., Fisher S.A., Roberts R.G., Nimmo E.R., Cummings F.R., Soars D., Drummond H., Lees C.W., Khawaja S.A., Bagnall R., Burke D.A., Todhunter C.E., Ahmad T., Onnie C.M., McArdle W., Strachan D., Bethel G., Bryan C., Lewis C.M., Deloukas P., Forbes A., Sanderson J., Jewell D.P., Satsangi J., Mansfield J.C.; Wellcome Trust Case Control Consortium, Cardon L., Mathew C.G. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet* 2007; 39:830-2.
 42. Taylor G.A., Feng C.G., Sher A. p47 GTPases: regulators of immunity to intracellular pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4(2):100-9.
 43. Singh S.B., Davis A.S., Taylor G.A., Deretic V. Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria. *Science*. 2006; 313(5792):1438-41.
 44. Hold G.L., Smith M., Grange C., Watt E.R., El-Omar E.M., Mukhopadhyay I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol*. 2014; 20(5):1192-210.
 45. Mondot S., Kang S., Furet J.P., Aguirre de Carcer D., McSweeney C., Morrison M., Marteau P., Doré J., Leclerc M. Highlighting new phylogenetic specificities of Crohn's disease microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17:185-92.
 46. Baumgart M., Dogan B., Rishniw M., Weitzman G., Bosworth B., Yantiss R., Orsi R.H., Wiedmann M., McDonough P., Kim S.G., et al. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum. *ISME J*. 2007; 1:403-18
 47. Kotlowski R., Bernstein C.N., Sepehri S., Krause D.O. High prevalence of *Escherichia coli* belonging to the B2+D phylogenetic group in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2007; 56:669-75.
 48. Gevers D., Kugathasan S., Denson L.A., Vázquez-Baeza Y., Van Treuren W., Ren B., Schwager E., Knights D., Song S.J., Yassour M., Morgan X.C., Kostic A.D., Luo C., González A., McDonald D., Haberman Y., Walters T., Baker S., Rosh J., Stephens M., Heyman M., Markowitz J., Baldassano R., Griffiths A., Sylvester F., Mack D., Kim S., Crandall W., Hyams J., Huttenhower C., Knight R., Xavier R.J. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2014; 15(3):382-92.
 49. Parkes G.C., Whelan K., Lindsay J.O. Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis*. 2014; 8:717-25.
 50. Chapman-Kiddell C.A., Davies P.S., Gillen L., Radford-Smith G.L. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16:137-151.
 51. Frolkis A., Dieleman L.A., Barkema H.W., Panaccione R., Ghosh S., Fedorak R.N., Madsen K., Kaplan G.G. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol*. 2013; 27:e18-e24.
 52. Smith E.J., Thompson A.P., O'Driscoll A., Clarke D.J. Pathogenesis of adherent-invasive *Escherichia coli*. *Future Microbiol*. 2013; 8(10):1289-300.
 53. Darfeuille-Michaud A., Boudeau J., Bulois P., Neut C., Glasser A.L., Barnich N., Bringer M.A., Świdziński A., Beaugier L., Colombel J.F. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004; 127:412-21.
 54. Landers C.J., Cohavy O., Misra R., Yang H., Lin Y.C., Braun J., Targan S.R. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology* 2002; 123(3):689-99.
 55. Mei L., Targan S.R., Landers C.J., Dutridge D., Ippoliti A., Vasilias E.A., Papadakis K.A., Fleshner P.R., Rotter J.I., Yang H. Familial expression of anti-*Escherichia coli* outer membrane porin C in relatives of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130(4):1078-85.
 56. Martinez-Medina M., Garcia-Gil L.J. *Escherichia coli* in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive *Escherichia coli* pathogenicity. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014; 5(3):213-27.
 57. Darfeuille-Michaud A. Adherent-invasive *Escherichia coli*: a putative new *E. coli* pathotype associated with Crohn's disease. *Int J Med Microbiol*. 2002; 292:185-193.
 58. Martinez-Medina M., Aldeguer X., Lopez-Siles M., González-Huix F., López-Oliu C., Dahbi G., Blanco J.E., Blanco J., Garcia-Gil L.J., Darfeuille-Michaud A. Molecular diversity of *Escherichia coli* in the human gut: new ecological evidence supporting the role of adherent-invasive *E. coli* (AIEC) in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15(6):872-82.
 59. Vejborg R.M., Hancock V., Petersen A.M., Krogfelt K.A., Klemm P. Comparative genomics of *Escherichia coli* isolated from patients with inflammatory bowel disease. *BMC Genomics*. 2011; 12:316.
 60. Sobieszczkańska B.A., Duda-Madej A.B., Turniak M.B., Franczek R., Kasprzykowska U., Duda A.K., Rzeszutko M., Iwańczak B. Invasive properties, adhesion patterns and phylogroup profiles among *Escherichia coli* strains isolated from children with inflammatory bowel disease. *Adv Clin Exp Med*. 2012 Sep-Oct; 21(5):591-9.
 61. Conte M.P., Longhi C., Marazzato M., Conte A.L., Aleandri M., Lepanto M.S., Zagaglia C., Nicoletti M., Aloï M., Totino V., Palamara A.T., Schippa S. Adherent-invasive *Escherichia coli* (AIEC) in pediatric Crohn's disease patients: phenotypic and genetic pathogenic features. *BMC Res Notes*. 2014 Oct 22; 7:748.
 62. Barnich N., Carvalho F.A., Glasser A.L., Darcha C., Jantschke P., Allez M., Peeters H., Bommelaer G., Desreumaux P., Colombel J.F., et al. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive *E. coli*, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest*. 2007; 117:1566-74.
 63. Barnich N., Darfeuille-Michaud A. Role of bacteria in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13(42):5571-76.
 64. Barnich N., Darfeuille-Michaud A. Abnormal CEACAM6 expression in Crohn disease patients favors gut colonization and inflammation by adherent-invasive *E. coli*. *Virulence* 2010; 1(4):281-2.
 65. Chassaing B., Rolhion N., de Vallée A., Salim S.Y., Prorok-Hamon M., Neut C., Campbell B.J., Söderholm J.D., Hugot J.P., Colombel J.F., et al. Crohn disease-associated adherent-invasive *E. coli* bacteria target mouse and human Peyer's patches via long polar fimbriae. *J Clin Invest*. 2011; 121:966-75.
 66. Nickerson K.P., McDonald C. Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* adhesion is enhanced by exposure to the ubiquitous dietary polysaccharide maltodextrin. *PLoS One*. 2012; 7:e52132.
 67. Rolhion N., Barnich N., Bringer M.A., Glasser A.L., Ranc J., Hébuterne X., Hofman P., Darfeuille-Michaud A. Abnormally expressed ER stress response chaperone Gp96 in CD favours adherent-invasive *Escherichia coli* invasion. *Gut*. 2010; 59:1355-62.
 68. Subramanian S., Rhodes J.M., Hart C.A., Tam B., Roberts C.L., Smith S.L., Corkill J.E., Winstanley C., Virji M., Campbell B.J. Characterization of epithelial IL-8 response to inflammatory bowel disease mucosal *E.*

- coli and its inhibition by mesalamine. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14:162-75.
69. Eaves-Pyles T., Allen C.A., Taormina J., Swidsinski A., Tutt C.B., Jezek G.E., Islas-Islas M., Torres A.G. *Escherichia coli* isolated from a Crohn's disease patient adheres, invades, and induces inflammatory responses in polarized intestinal epithelial cells. *Int J Med Microbiol.* 2008; 298:397-409.
 70. Glasser A.L., Boudeau J., Barnich N., Perruchot M.H., Colombel J.F., Darfeuille-Michaud A. Adherent invasive *Escherichia coli* strains from patients with Crohn's disease survive and replicate within macrophages without inducing host cell death. *Infect Immun.* 2001; 69:5529-37.
 71. Lapaquette P., Glasser A.L., Huett A., Xavier R.J., Darfeuille-Michaud A. Crohn's disease-associated adherent-invasive *E. coli* are selectively favoured by impaired autophagy to replicate intracellularly. *Cell Microbiol.* 2010; 12:99-113.
 72. Sadaghian Sadabad M., Regeling A., de Goffau M.C., Blokzijl T., Weersma R.K., Penders J., Faber K.N., Harmsen H.J., Dijkstra G. The ATG16L1-T300A allele impairs clearance of pathosymbionts in the inflamed ileal mucosa of Crohn's disease patients. *Gut.* 2014 Sep 24. pii: gutjnl-2014-307289. doi
 73. Nguyen H.T., Dalmaso G., Müller S., Carrière J., Seibold F., Darfeuille-Michaud A. Crohn's disease-associated adherent invasive *Escherichia coli* modulate levels of microRNAs in intestinal epithelial cells to reduce autophagy. *Gastroenterology.* 2014; 146(2):508-19.
 74. Dunne K.A., Allam A., McIntosh A., Houston S.A., Cerovic V., Goodyear C.S., Roe A.J., Beatson S.A., Milling S.W., Walker D., et al. Increased S-nitrosylation and proteasomal degradation of caspase-3 during infection contribute to the persistence of adherent invasive *Escherichia coli* (AIEC) in immune cells. *PLoS One.* 2013; 8:e68386.
 75. Meconi S., Vercellone A., Levillain F., Payré B., Al Saati T., Capilla F., Desreumaux P., Darfeuille-Michaud A., Altare F. Adherent-invasive *Escherichia coli* isolated from Crohn's disease patients induce granulomas in vitro. *Cell Microbiol.* 2007; 9:1252-61.
 76. Ossa J.C., Ho N.K., Wine E., Leung N., Gray-Owen S.D., Sherman P.M. Adherent-invasive *Escherichia coli* blocks interferon- γ -induced signal transducer and activator of transcription (STAT)-1 in human intestinal epithelial cells. *Cell Microbiol.* 2013; 15:446-57.
 77. Carvalho F.A., Barnich N., Sivignon A., Darcha C., Chan C.H., Stanners C.P., Darfeuille-Michaud A. Crohn's disease adherent-invasive *Escherichia coli* colonize and induce strong gut inflammation in transgenic mice expressing human CEACAM. *J Exp Med.* 2009; 206(10):2179-89.
 78. Small C.L., Reid-Yu S.A., McPhee J.B., Coombes B.K. Persistent infection with Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* leads to chronic inflammation and intestinal fibrosis. *Nat Commun.* 2013; 4:1957.
 79. Subramanian S., Roberts C.L., Hart C.A., Martin H.M., Edwards S.W., Rhodes J.M., Campbell B.J. Replication of Colonic Crohn's Disease Mucosal *Escherichia coli* Isolates within Macrophages and Their Susceptibility to Antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(2):427-34.
 80. Dogan B., Scherl E., Bosworth B., Yantiss R., Altier C., McDonough P.L., Jiang Z.D., Dupont H.L., Garneau P., Harel J., et al. Multidrug resistance is common in *Escherichia coli* associated with ileal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19:141-150.
 81. Martinez-Medina M., Naves P., Blanco J., Aldegue X., Blanco J.E., Blanco M., Ponte C., Soriano F., Darfeuille-Michaud A., Garcia-Gil L.J. Biofilm formation as a novel phenotypic feature of adherent-invasive *Escherichia coli* (AIEC) *BMC Microbiol.* 2009; 9:202.

Значение иммуногенетических факторов в развитии болезни Крона

Д.С. Ставцев¹, Т.А. Астрелина¹, О.В. Князев², Т.В. Пухликова¹

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Банк стволовых клеток Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Российская Федерация

²Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы, ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва, Российская Федерация

Significance of immune factors in Crohn's disease development

D.S. Stavtsev¹, T.A. Astrelina¹, O.V. Knyazev², T.V. Pukhlikova¹

¹ State government-financed institution of public healthcare «Stem cells bank of the Moscow healthcare department», Moscow, Russian Federation

² Moscow Clinical scientific center, Department of public health services of Moscow, Central Scientific Research Institute of Gastroenterology, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Проанализировать современный подход к патогенезу развития болезни Крона (БК), определить влияние индивидуальных иммуногенетических факторов на возникновение и развитие заболевания, в частности, взаимосвязь с определенным профилем HLA-системы.

Основные положения. Проведено множество популяционных исследований, подтверждающих ассоциацию антигенов HLA с заболеваниями человека. Важная роль в иммунном ответе, а также в возникновении БК принадлежит главному комплексу гистосовместимости (*major histocompatibility complex* — MHC), а развитие заболевания связано с изменениями на уровне генов.

Во многих исследованиях показана связь болезни Крона с определенными генами HLA-системы. Так, учеными ряда стран — США, Канады, Испании, Финляндии — была подтверждена связь аллеля HLA-DRB1*0103 с развитием БК, а также с характером течения воспалительных заболеваний кишечника и их осложнений. Имеются данные о том, что в возникновении болезни Крона в разных странах важную роль играют конкретные группы аллелей. В Израиле установлена взаимосвязь БК с DR15, в Германии — с HLA-DRB1*0701, в Китае — с HLA-Cw*12, в Японии — с HLA-DRB1*0405 и 0410. Отмечены ассоциации с клиническими формами заболевания, в частности в Италии наличие

The aim of review. To analyze modern approach to pathogenesis of Crohn's diseases (CD), to determine effect of individual immunogenetic factors on development and progression of disease, in particular, in relation to HLA profile.

Summary. Series of the population studies, confirming association of HLA antigens with human diseases were carried out. Main histocompatibility complex (MHC) plays the leading role in immune response as well as in development of CD, therefore occurrence of disease is related to changes at genetic level.

Many studies indicate relation of Crohn's disease to specific genes of HLA-system. Hence, scientists of USA, Canada, Spain, Finland confirmed association of HLA-DRB1*0103 allele with development of CD, as well as with course of inflammatory bowel diseases and their complications. Important role in development of Crohn's disease in different countries is played by specific groups of alleles. In Israel interrelation of CD with DR15, in Germany — with HLA-DRB1*0701, in China — with HLA-Cw*12, in Japan — with HLA-DRB1*0405 and 0410 was established. Associations with clinical forms of disease was found, in particular in Italy presence of DRB1*0304, DRB1*0305, DRB1*0307, DRB1*0309 is linked to total involvement of the large intestine, in Spain presence of HLA-DRB1*07 — with terminal ileitis at CD, HLA-DRB1*0103 — with colitis. It has been demonstrated, that certain HLA-haplotypes have stronger

Астрелина Татьяна Алексеевна — доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «Банк стволовых клеток Департамента здравоохранения Москвы». Контактная информация: t_astrelina@mail.ru; 115541, Москва, ул. Бакинская, 31
Astrelina Tatyana A — MD, PhD, director of State government-financed institution of public healthcare «Stem cells bank of the Moscow healthcare department». Contact information: t_astrelina@mail.ru; 115541, Moscow, Bakinskaya street, 31.

DRB1*0304, DRB1*0305, DRB1*0307, DRB1*0309 связано с тотальным поражением толстой кишки, в Испании HLA-DRB1*07 — с терминальным илеитом при БК, HLA-DRB1*0103 — с колитом. Было показано, что определенные HLA-гаплотипы дают более выраженную ассоциацию с болезнью Крона. Например, в Японии наличие гаплотипа Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 снижает риск ее возникновения. В России эти исследования менее освещены и проводились с использованием серологических методов типирования. Так, развитие болезни Крона было ассоциировано с B14, DR3 и DR5.

Заключение. Представленные неоднозначные результаты исследований по изучаемой проблеме обусловлены, в первую очередь, этническими различиями и разной частотой встречаемости тех или иных аллелей в разных популяциях. Таким образом, необходимо проведение исследований в каждой конкретной популяционной группе для обнаружения в ней «своих» HLA-маркёров предрасположенности и устойчивости к болезни Крона.

Ключевые слова: антигены HLA-системы, болезнь Крона, патогенез.

association with Crohn's disease. For example, in Japan presence of Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 haplotype reduces the risk of CD development. In Russia these studies are less concerned and were carried out by serological HLA typing methods. So, development of Crohn's disease was associated with B14, DR3 and DR5.

Conclusion. Presented ambiguous results are caused, first of all, by ethnic differences and different frequency of some alleles in different populations. Thus, assessment of predisposition and resistance to Crohn's disease requires detection of HLA-markers in each specific population group.

Key words: HLA-system antigens, Crohn's disease, pathogenesis.

Согласно современным представлениям, *болезнь Крона* (БК) — это хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [25, 26]. Оно относится к группе хронических *воспалительных заболеваний кишечника* (ВЗК).

Данные о распространенности БК в разных регионах различны — от 10 до 150 и даже более случаев на 100 тыс. населения, что обусловлено сложностями оценки эпидемиологических показателей, связанными как с трудностью распознавания самого заболевания, так и с низким уровнем обращаемости, диагностики и оказания медицинской помощи в слаборазвитых странах мира. Наиболее высокая заболеваемость наблюдается в экономически развитых государствах, особенно в Северной Америке, Скандинавских странах, Израиле. В южных странах Европы, Африке, Азии, Латинской Америке, напротив, она ниже. Отмечаются два пика начала заболевания в зависимости от возраста пациентов — от 20 до 30 лет и от 50 до 60 лет. Распространенность БК среди городского населения выше, чем среди сельского, среди мужчин и женщин нет значительной разницы. Во многих странах в последнее время существует тенденция к увеличению заболеваемости БК [1, 5, 12, 37, 40, 42, 43, 56, 64].

В России показатели распространенности БК крайне мало изучены. Согласно проведенным исследованиям, они ниже среднеевропейских и составляют от 1–1,2 до 3–4 случаев на

100 тыс. населения, что связано скорее не с меньшим уровнем заболеваемости, а с недостаточным учетом пациентов и низкой распознаваемостью заболевания [6, 24, 23, 28].

Редкость БК, слабая осведомленность пациентов и врачей о данной патологии, отсутствие патогномичных симптомов, конкретных инструментальных и лабораторных признаков болезни приводят к тому, что на постановку диагноза от момента появления первых симптомов может уходить до 3–6 лет и более [12, 24, 29].

Для своевременной диагностики БК требуется комплексное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. Согласно разработанным рекомендациям [25], диагноз должен быть подтвержден эндоскопическим, морфологическим и/или эндоскопическим и рентгенологическим методами. Для каждого метода имеются четкие критерии. При необходимости, а также для дифференциальной диагностики, выявления осложнений выполняются ультразвуковое исследование, рентгенологическое исследование с пассажем бариевой взвеси, анализ кала, компьютерная и магнитно-резонансная томография, фистулография (при наличии наружных свищей), капсульная эндоскопия, баллонная энтероскопия [25]. Общепринятыми являются критерии достоверного диагноза БК по Lennard-Jones, включающие определение шести ключевых признаков заболевания [25, 26].

Этиология и патогенез развития БК

Этиология и патогенез заболевания наименее понятны и недостаточно изучены. По многочис-

ленным литературным данным, имеется наследственная предрасположенность к развитию БК. Семейные случаи заболевания отмечаются у 10–20% пациентов [1, 12, 32].

Существуют теории, связывающие БК с характером питания, в частности с присутствием в пище некоторых жиров, употреблением газированных напитков, фастфуда, избыточным поступлением в организм сахара, а также с курением [1, 14, 32].

Инфекционная теория возникновения воспаления в стенке кишечника при БК, отводящая этиологическую роль «классическим» инфекционным агентам, таким как *E. coli*, *Cl. difficile*, семейству *Pseudomonas* и менее изученным *Mycobacterium paratuberculosis*, *avium*, *Listeria monocytogenes*, а также вирусам Кори, герпес-вирусам, цитомегаловирусам, аденовирусам, ротавирусам, энтеровирусам и другим, в настоящее время не была подтверждена проведенными исследованиями [1, 2, 11–14, 16, 20, 31, 32, 41, 46].

Можно предполагать о наличии еще невыделенного микроорганизма, но инфекционная теория возникновения ВЗК на сегодняшний день не доказана [10].

Тем не менее, многие исследователи связывали начало заболевания БК именно с нарушением взаимодействия микрофлоры кишечника и макроорганизма, а также отмечали существенные изменения в видовом и количественном составе микроорганизмов. У разных групп больных обнаруживалось как повышение, так и снижение уровня популяций бифидо- и лактобактерий, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium leptum*, *Clostridium coccoides*, *Clostridium difficile*, *Atopobium*, энтеробактерий, грибов рода *Candida*. В целом наблюдалась значительная нестабильность и неустойчивость микробиоценоза у данной группы пациентов. И хотя многие микроорганизмы являются условно-патогенными, на фоне уже имеющихся воспалительных и деструктивных процессов в слизистой оболочке они оказывали повреждающее действие, усугубляли течение заболевания и способствовали его хроническому течению [9, 12, 29, 33].

Об участии микроорганизмов в запуске иммунного или аутоиммунного ответа говорит также обнаружение в крови больных антител к некоторым микроорганизмам (*Chl. trachomatis*, *Candida albicans*) и компонентам бактериальных клеток (порину внешней мембраны *E. coli* — Omp C, *outer membraneporin C*) и I2 антигену *Pseudomonas fluorescens*; антител к гликанам бактериальной стенки АККА (ACCA — *anti-chitobioside carbohydrate antibodies*), АЛКА (ALCA — *anti-laminaribioside carbohydrate antibodies*) и АМКА (AMCA — *anti-mannobioside carbohydrate antibodies*) [1, 12, 34, 55].

Другим доказательством «роли» микроорганизмов в развитие воспаления в кишечнике являлись

эксперименты на трансгенных животных, у которых в обычных условиях было смоделировано развитие колита или энтероколита. При содержании животных в стерильных условиях, препятствующих заселению кишечника микроорганизмами, или при его стерилизации антибактериальными препаратами воспаление не возникло, либо у больных оно было выражено в меньшей степени, чем у животных, содержащих в кишечнике микроорганизмы [1, 12, 49, 60, 63].

Во многих звеньях иммунной системы при ВЗК обнаруживаются отклонения. На доиммунном этапе защиты организма, в частности при изучении активности фагоцитоза, было выявлено снижение метаболического потенциала фагоцитов. Рецидив БК и распространение патологического процесса связывают с уменьшением интенсивности фагоцитоза, ограничением метаболического резерва фагоцитов, что говорит о снижении эффективности фагоцитоза в отношении патологических агентов [12, 27].

В исследованиях системы комплемента отмечены повышение уровня некоторых ее компонентов в крови, а также отложение компонентов системы комплемента и иммунных комплексов в стенке кишечника [12].

В клеточном звене иммунитета наблюдаются колебания субпопуляций лимфоцитов, среди которых возрастает количество активированных Т-лимфоцитов, нарушается соотношение CD4+ (хелперов) и CD8+ (цитотоксических клеток, супрессоров) лимфоцитов. В стенке кишечника увеличивается количество антигенпредставляющих клеток — макрофагов и дендритных клеток [12, 14, 29, 32].

Изменения клеточного состава закономерно отражаются на изменении профиля цитокинов, также как повышение или снижение уровня тех или иных цитокинов обуславливает изменение дифференцировки различных иммунокомпетентных клеток, что можно наблюдать при воспалительных заболеваниях кишечника.

При БК дисбаланс в системе цитокинов отражает повышение уровня *интерлейкина* (ИЛ)-1 альфа, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, ИЛ-10 и снижение уровня ИЛ-4, ИЛ-2. Указанные изменения характеризуют нарушение целостного взаимодействия в иммунной системе [1, 7, 32, 54].

Во многих публикациях отмечается дисбаланс в продукции различных классов *иммуноглобулинов* (Ig). Наблюдаются снижение продукции секреторного IgA, являющегося основным иммуноглобулином слизистой желудочно-кишечного тракта, и увеличение концентрации IgG и IgM. Объяснение этому находят в уменьшении количества IgA-продуцирующих клеток и увеличении количества IgG-продуцирующих клеток в слизистой оболочке кишечника. Снижение уровня IgA свидетельствует о недостаточности местного иммунитета в стенке

кишечника, а увеличение содержания IgG — о ее повышенной проницаемости для чужеродных агентов. Указанные изменения являются звеном воспалительного процесса и, вероятнее всего, они вторичны [12, 13, 29, 31].

Достаточно интересны и другие иммунологические феномены, к которым относятся появление некоторых антител и экспрессия ауто-антигенов в стенке кишечника. У больных БК часто (до 60% случаев) обнаруживаются антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (пекарским и пивным дрожжам) — ASCA (*anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies*), и более редко (до 20–40% случаев) — антитела к перинуклеарным нейтрофильным антигенам — pANCA (*perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody*). Уровень антител связан как с локализацией и протяженностью поражения, так и с активностью заболевания. Установлена достаточно высокая чувствительность и специфичность совместного определения данных групп антител, что может использоваться в дифференциальной диагностике БК и неспецифического язвенного колита как между собой, так и с другими заболеваниями, однако в настоящее время указанные тесты не являются критериями диагностики [11, 12, 15, 16, 26, 62].

Большое внимание отводится поискам генетических факторов развития БК. Во многих исследованиях определены локусы IBD1 на 16-й, IBD2 на 12-й, IBD3 на 6-й, IBD5 на 5-й хромосомах, где обнаружены гены, которые могут определять предрасположенность к ВЗК. Гены предрасположенности обнаружены и на других хромосомах. Наибольшая связь как в зарубежной, так и в отечественной литературе показана для гена CARD15/NOD2, расположенного на 16-й хромосоме в пределах локуса IBD1 [12, 56]. Этот ген кодирует белок, участвующий в распознавании компонентов бактериальной клетки, запуске и регуляции иммунных и воспалительных реакций при внедрении чужеродных микроорганизмов. Как считается, мутации в гене CARD15/NOD2 обуславливают недостаточную бактерицидную активность слизистой кишечника, что приводит к проникновению патогенов в глубь слизистой и неадекватной стимуляции иммунокомпетентных клеток [12, 56].

В ряде исследований продемонстрирована связь БК с наличием полиморфных вариантов данного гена, а также с различными формами заболевания, его течением и осложнениями. Полиморфные варианты гена CARD15/NOD2 встречаются у 30–70% пациентов с БК [56]. Большинство исследований, подтверждающих роль мутаций в указанном гене в возникновении и прогрессировании БК, проведено в Северной Америке, Европе [35, 39, 56, 62, 69].

Данные, полученные в России, показывают, что риск заболевания возрастает от 2–4 до 20–40

раз в зависимости от вида и количества обнаруживаемых полиморфных вариантов [18, 19, 22, 33].

Однако полиморфизм гена CARD15/NOD2 не связан с БК в азиатских и африканских популяциях [50, 56].

Взаимосвязь антигенов HLA-системы с развитием БК

Важная роль в иммунном ответе, а также в возникновении аутоиммунных, инфекционных и воспалительных заболеваний, в том числе воспалительных заболеваний кишечника, принадлежит главному комплексу гистосовместимости (*major histocompatibility complex* — МНС), или HLA-системе человека.

Механизмы, лежащие в основе ассоциации МНС с аутоиммунными заболеваниями, не совсем ясны. Давно существует точка зрения о нарушении иммунологической толерантности к собственным антигенам через aberrantную презентацию в составе молекул HLA II класса собственных пептидов или чужеродных пептидов, на которые иммунный ответ не должен развиваться, Т-лимфоцитам [30, 45]. В основе данных явлений может лежать существование общего иммуногенного эпитопа у микроорганизмов и человека, хроническая внутриклеточная инфекция, особенно вирусная. Все это приводит к презентации Т-лимфоцитам антигена, схожего с собственным или измененным аутоантигеном в составе молекул HLA, и к началу аутоиммунного ответа. От набора HLA-антигенов может зависеть характер иммунного ответа — при сильном иммунном ответе организм удачно справляется с инфекцией и вместе с тем легко может начинаться аутоиммунная агрессия [30, 45].

Во многих исследованиях выявлена связь генов HLA-системы с различными инфекционными, воспалительными, аллергическими и аутоиммунными заболеваниями — как их защитная, так и предрасполагающая роль. Среди инфекционных заболеваний — это вирусные гепатиты, туберкулез, ВИЧ. С генами HLA-системы связь установлена для ревматоидного артрита, сахарного диабета 1-го типа, системной красной волчанки, рассеянного склероза, миастении гравис, аутоиммунного тиреоидита, анкилозирующего спондилоартрита, болезни Грейвса, первичной надпочечниковой недостаточности (болезнь Аддисона), аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза, целиакии, атопического дерматита, бронхиальной астмы, туберкулеза, вирусных гепатитов [3, 8, 30, 45, 59].

Проведено значительное количество исследований, связывающих хронические воспалительные заболевания кишечника, в частности болезнь Крона, с определенными генами HLA-системы.

В еврейской популяции отмечена связь БК с DR15, а также отрицательная связь с DR3,

DR7, DQ2 [47]. В исследовании среди еврейского и не еврейского населения США обнаружены положительные ассоциации с воспалительными заболеваниями кишечника гаплотипов DRB1*0103 — DQA1*0501 — DQB1*0301 и DRB1*0103 — DQA1*0101 — DQB1*0501, а также аллеля DRB1*0401 [66].

Канадские исследователи связывают развитие БК с аллелем HLA DRB1*0103 у не еврейских пациентов. В этом же исследовании отмечается увеличение частоты встречаемости HLA-аллеля DQB1*0501 и гаплотипа HLA DRB1*0103/HLA DQB1*0501 при воспалительных заболеваниях кишечника в общем [65].

Другие исследователи связывают HLA DRB1*0103 с изолированным поражением толстой кишки при БК, а также с необходимостью хирургического лечения [48]. В Германии была выявлена ассоциация БК с HLA DRB1*0701 [1]. В Великобритании группа аллелей HLA DRB1*03 связывается с устойчивостью к БК [67]. При обследовании итальянских пациентов не отмечено ассоциации каких-либо HLA-генов с наличием БК, однако DRB1*0304, *0305, *0307, *0309-аллели достоверно чаще обнаруживались у больных с тотальным поражением толстой кишки при БК и у пациентов с внекишечными проявлениями патологии [36]. В Испании наличие HLA DRB1*07 связано с терминальным илеитом, а HLA DRB1*0103 — с колитом при БК [44].

Несколько другие закономерности в азиатских странах. В Китае отмечена связь БК с геном HLA Cw*12 [57]. В Японии наличие гаплотипа Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 снижает риск возникновения БК [51]. У японских пациентов значительные положительные ассоциации при БК выявляются с HLA DRB1*0405 и 0410 [70].

В исследовании, охватывающем наблюдения по всему миру, подтверждена связь БК, характера его течения и осложнений с HLA- DRB1*0103, HLA- DRB1*04, HLA- DR7 и HLA- DRB3*0301, HLA- B *18, HLA B *21, HLA- DR6 (включая HLA- DRB1*1401), HLA- DR8 (в том числе HLA- DRB1*0802 и *0803) и HLA- DR10 [45].

В другом исследовании на значительном по количеству пациентов материале у европейцев также отмечена связь БК с HLA- DRB1*0103, HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*07, HLA-DRB3*0301, HLA-DRB1*1101 и найдены

мутации в комплексе МНС при данном заболевании [59].

Достаточно часто в исследованиях среди разных этнических групп обнаруживается связь HLA В*27 с поражением позвоночника при воспалительных заболеваниях кишечника [40, 58].

В отечественной литературе исследования по рассматриваемой теме менее освещены. В Московском регионе с использованием серологических методов были получены следующие данные. При обследовании 44 человек с БК отмечены положительные ассоциации с В14, А3 и отрицательные — с А19 [4, 21]. У больных с воспалительными заболеваниями кишечника также в Московском регионе установлены положительные ассоциации для язвенного колита и БК с В14, DR3, DR5 и отрицательные ассоциации с А19. Для БК получены положительные ассоциации с А3, отрицательные — с DR1. В этом же исследовании показано, что резистентные к лечению формы воспалительных заболеваний кишечника положительно ассоциированы с Sw4 и DR3 и отрицательно — с DR2 [4, 21]. В другом исследовании с применением как серологических методов, так и методов генотипирования была выявлена ассоциация В18 и DRB1*01 с развитием БК [17].

В противоположность сказанному имеются наблюдения об отсутствии связи БК с HLA-системой [38, 52, 53, 61].

Результаты проведенных исследований неоднозначны по всему миру, что обусловлено, в первую очередь, этническими различиями и разной частотой встречаемости тех или иных аллелей в разных популяциях. Важной особенностью, затрудняющей выявление причинно-следственной связи конкретных HLA-аллелей с заболеваниями, является неравновесное сцепление в генах HLA-системы. Также можно сделать предположение о различных и многофакторных механизмах в иммунной системе, запускающих в итоге однообразный патологический каскад.

Исходя из этого, необходимо проведение исследований в каждой конкретной популяционной группе для обнаружения в ней «своих» маркеров предрасположенности и устойчивости к заболеваниям, в том числе при хронических воспалительных заболеваниях кишечника, к которым относятся БК и язвенный колит.

Список литературы

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001.
1. Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis. M.: GEOTAR-Media, 2001.
2. Балкарова Е.О., Чучалин А.Г., Грачева Н.М. и др. Вирусно-бактериальный дисбиоз и клиничко-морфологические изменения респираторного и желудочно-кишечного тракта при atopическом синдроме. Пульмонология. 1998; 2:47-53.
2. Balkarova Ye.O., Chuchalin A.G., Gracheva N.M. et al. Viral-bacterial dysbiosis, clinical and morphological changes in the respiratory and gastrointestinal tract in atopie syndrome. Pulmonology. 1998; 2:47-53.
3. Барановский А.Ю., Мительглик У.А., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В., Зубарева А.С., Семенов Н.В., Герасимова О.А. HLA-антигены I и II класса

- при аутоиммунных заболеваниях печени в северо-западном регионе России. Вестник Санкт-Петербургской академии последилового образования 2010; 2(4):55-8.
3. *Baranovsky A.Yu., Mitelglik U.A., Raykhelson K.L., Marchenko N.V., Zubareva A.S., Semenov N.V., Gerasimova O.A.* HLA-antigens of the I and II class at autoimmune liver diseases in northwest of Russia. Bulletin of St.-Petersburg academy of postgraduate education. 2010; 2(4):55-8.
 4. *Белоусова Е.А.* Резистентные формы воспалительных заболеваний кишечника. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998.
 4. *Belousova Ye.A.* Resistant forms of inflammatory bowel diseases. Author's abstract, PhD degree thesis. Sciences. M., 1998.
 5. *Белоусова Е.А.* Epidemiology of inflammatory bowel disease in Russia. Falk Symposium 2006:31.
 5. *Belousova Ye.A.* Epidemiology of inflammatory bowel disease in Russia. Falk Symposium 2006:31.
 6. *Белоусова Е.А.* Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: ООО изд-во «Триада», 2002.
 6. *Belousova Ye.A.* Ulcerative colitis and Crohn's disease. Tver: ООО Publishing house «Triada», 2002.
 7. *Бельмер С.В., Симбирцев А.С., Головенко О.В., Бубнова Л.В., Карпина Л.М., Щиголева Н.Е., Михайлова Т.Л.* Значение цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний толстой кишки у детей. Рос мед журн 2003; 11(3):116-20.
 7. *Belmer S.V., Simbircev A.S., Golovenko O.V., Bubnova L.V., Karpina L.M., Schigoleva N.E., Mikhaylova T.L.* Significance of cytokines in pathogenesis of inflammatory bowel diseases at pediatrics. Ros med zhurn 2003; 11(3):116-20.
 8. *Болдырева М.Н.* HLA (класс II) и естественный отбор. «Функциональный» генотип, гипотеза преимущества «функциональной» гетерозиготности. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
 8. *Boldyreva M.N.* HLA (class II) and natural selection. The «Functional» genotype, «functional» heterozygosity advantage concept. PhD degree thesis. Sciences. M., 2007.
 9. *Бурковская В.А., Белобородова Э.И., Акимова Л.А.* и др. Нарушение микробиоценоза кишечника при хронических воспалительных заболеваниях и абсорбционная функция тонкой кишки. Сибирский мед журн 2009; 24(4):40-5.
 9. *Burkovskaya V.A., Beloborodova E.I., Akimova L.A., et al.* Disorders of intestinal microbiome at chronic inflammatory diseases and small intestinal absorption function. Sibirsky med zhurn 2009; 24(4):40-5.
 10. *Валуйских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Максимов В.Н., Воевода М.И.* Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2008; 18(6):68-74.
 10. *Valuyskikh Ye.Yu., Svetlova I.O., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Maksimov V.N., Voyevoda M.I.* Clinical and genetic aspects of inflammatory bowel diseases. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2008; 18(6):68-74.
 11. *Водинова О.В., Мазанкова Л.Н., Халиф И.Л.* Клинико-диагностические параллели при осложненных и неосложненных формах болезни Крона у детей. Рос мед вести 2003; 4:35-42.
 11. *Vodilova O.V., Mazankova L.N., Khalif I.L.* Clinical and diagnostic parallels at complicated and uncomplicated forms of Crohn's disease at pediatrics. Ros med vesti 2003; 4:35-42.
 12. *Воробьев Г.И., Халиф И.Л.* Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008.
 12. *Vorob'yev G.I., Khalif I.L.* Inflammatory bowel diseases. M.: Miklosh, 2008.
 13. *Голованчиков В.М., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т.* Современные подходы к лечению хронических воспалительных заболеваний кишечника. Рос мед вести 2009; 14(3):29-37.
 13. *Golovanchikov 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.
 14. *Киркин Б.В.* Новое в болезни Крона. Рос мед журн 1996; 3(4):15-9.
 14. *Kirkin B.V.* Novel data in Crohn's disease. Ros med zhurn 1996; 3(4):15-9.
 15. *Конович Е.А., Халиф И.Л.* Перинуклеарные анти-нейтрофильные цитоплазматические антитела у больных язвенным колитом и болезнью Крона. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009; 19(5):72-7.
 15. *Konovich Ye.A., Khalif I.L.* Perinuclear antineutrophilic cytoplasmatic antibodies at ulcerative colitis and Crohn's disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2009; 19(5):72-7.
 16. *Ливзан М.А., Макейкина М.А.* Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения. Consilium Medicum. Гастроэнтерология 2010; 2.
 16. *Livzan M.A., Makeykina M.A.* Inflammatory bowel diseases: modern aspects of diagnostics and treatment. Consilium Medicum. Gastroenterology 2010; 2.
 17. *Лоранская И.Д., Халиф И.Л., Долбин А.Г., Яздовский В.В.* Генетические HLA-маркеры при неспецифических воспалительных и функциональных заболеваниях толстой кишки. Рос мед вести 2001; 2:43-6.
 17. *Loranskaya I.D., Khalif I.L., Dolbin A.G., Yazdovsky V.V.* Genetic HLA-markers at inflammatory and functional bowel diseases. Ros med vesti 2001; 2:43-6.
 18. *Лоранская И.Д., Степанова Е.В., Халиф И.Л., Михайлова Т.Л., Поляков А.В., Щагина О.А.* Взаимосвязь клинических аспектов болезни Крона с носительством полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15. Колопроктология. 2009; 30(4):10-7.
 18. *Loranskaya I.D., Stepanova Ye.V., Khalif I.L., Mikhaylova T.L., Polyakov A.V., Schagina O.A.* Interrelation of clinical features of Crohn's disease with genetic polymorphism of NOD2/CARD15. Koloproktologiya. 2009; 30(4):10-7.
 19. *Малахинова Н.А.* Клинико-генетические ассоциации полиморфизма генов иммунорецепторного аппарата и воспалительных заболеваний кишечника у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
 19. *Malakhinova N.A.* Clinical and genetic associations of immunoreceptor genetic polymorphism and inflammatory bowel diseases at pediatrics. Author's abstract. MD degree thesis. M., 2010.
 20. *Малов В.А., Бондаренко В.М., Пак С.Г.* *Clostridium difficile* в патологии человека. Журн микробиол 1996; 1:91-6.
 20. *Malov V.A., Bondarenko V.M., Pak S.G.* *Clostridium difficile* in human diseases. Zhurn mikrobiol 1996; 1:91-6.
 21. *Морозова Н.А.* Клинико-генетические взаимосвязи при воспалительных заболеваниях толстой кишки (язвенный колит и болезнь Крона). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
 21. *Morozova N.A.* Clinical and genetic interrelations at inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn's disease). Author's abstract. MD degree thesis. M., 1997.
 22. *Насыхова Ю.А.* Молекулярно-генетические аспекты развития воспалительных заболеваний кишечника: болезни Крона и язвенного колита. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб, 2012.
 22. *Nasykhova Yu.A.* Molecular genetic aspects of inflammatory bowel diseases development: Crohn's diseases and ulcerative colitis. Author's abstract, Cand. Sc. (Biology) thesis. SPb, 2012.
 23. *Николаева Н.Н., Четчикова И.Д., Николаева Л.В.* Эпидемиология язвенного колита и болезни Крона в Красноярском крае. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2004; 5:133.
 23. *Nikolayeva N.N., Chechetkina I.D., Nikolayeva L.V.* Epidemiology of ulcerative colitis and Crohn's disease in Krasnoyarsk region. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2004; 5:133.
 24. *Нукулина И.В.* Клинико-эпидемиологическая характеристика воспалительных заболеваний кишечника в

- Московской области. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
24. *Nikulina I.V.* Clinical and epidemiologic features of inflammatory bowel diseases in the Moscow region. Author's abstract. MD degree thesis. M., 1997.
25. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. Колопроктология 2013; 45(3):4-38.
25. Diagnostics and treatment of Crohn's disease in adults: guidelines. Koloproktologiya 2013; 45(3):4-38.
26. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल 2012; 22(6):66-82.
26. Treatment of Crohn's disease in adults: guidelines of the Russian gastroenterological association (a draft). Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(6):66-82.
27. *Тарасова Г.Н., Федотова Е.Н., Чумакова Е.А., Ильяшенко М.Г.* Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от клинических характеристик заболевания. Практическая медицина. Педиатрия 2012; 12(7).
27. *Tarasova G.N., Fedotova Ye.N., Chumakova Ye.A., Il'yashenko M.G.* Phagocytic activity of neutrophilic granulocytes at inflammatory bowel diseases in relation to disease clinical features. Prakticheskaya meditsina. Pediatrics 2012; 12(7).
28. *Ткачев А.В., Девликамова Т.А., Розенберг Т.Г.* Оценка распространенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в Ростовской области. Гастроэнтерология Юга России. Ростов н/Д, 2009.
28. *Tkachev A.V., Devlikamova T.A., Rozenberg T.G.* Estimation of prevalence of inflammatory bowel diseases (IBD) in Rostov region. Gastroenterologiya Yuga Russii. Rostov-on-Don, 2009.
29. *Ткачев А.В., Мкртчян Л.С., Никитина К.Е., Волинская Е.И.* Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем. Практическая медицина. Гастроэнтерология 2012; 3:17-22.
29. *Tkachev A.V., Mkrtychyan L.S., Nikitina K.Ye., Volynskaya Ye.I.* Inflammatory bowel diseases: on the crossroads of glitches. Prakticheskaya meditsina. Gastroenterology 2012; 3:17-22.
30. *Хаитов Р.М.* Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
30. *Khaitov R.M.* Immunology. M.: GEOTAR-Media, 2006.
31. *Халиф И.Л., Лоранская И.Д.* Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. М.: Миклош, 2004:88.
31. *Khalif I.L., Loranskaya I.D.* Inflammatory bowel diseases (nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease): clinical presentation, diagnostics and treatment. M.: Miklosh, 2004:88.
32. *Хацко В.В., Дудин А.М., Межаков С.В., Потанов В.В., Пархоменко А.В.* Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения болезни Крона (научный обзор). Укр журн хир 2012; 19(4):133-6.
32. *Khatsko V.V., Dudin A.M., Mezhaikov S.V., Potapov V.V., Parkhomenko A.V.* Modern aspects of etiopathogenesis, diagnostics and treatment of Crohn's disease (scientific review). Ukr zhurn khir 2012; 19(4):133-6.
33. *Шумилов П.В.* Патогенетические факторы развития и течения болезни Крона и Неспецифического язвенного колита у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук М. 2010.
33. *Shumilov P.V.* Pathogenic factors in development and progression of Crohn's disease and ulcerative colitis at pediatrics. Author's abstract. MD degree thesis M. 2010.
34. *Altstock R., Shtevi A., Karban A., et al.* Improved IBD diagnosis via Elisa detecting novel antibodies: ACCA, ALCA and AMCA. Gastroenterology 2005; 128(4):303.
35. *Annese V., Lombardi G., Perri F., et al.* Variants of CARD15 are associated with an aggressive clinical course of Crohn's disease — an IG-IBD study. Am J Gastroenterol 2005; 100:84-92.
36. *Annese V., Piepoli A., Latiano A., et al.* HLA-DRB1 alleles may influence disease phenotype in patients with inflammatory bowel disease: a critical reappraisal with review of the literature. Dis Colon Rectum. 2005; 48(1):57-64.
37. *Blomqvist P., Feltelius N., Löfberg R., Ekblom A.* A 10-year survey of inflammatory bowel diseases-drug therapy, costs and adverse reactions. Aliment Pharmacol Ther 2001;15(4):475-81.
38. *Bouma M., Oudkerk Pool, et al.* Evidence for genetic heterogeneity in inflammatory bowel disease G. (IBD); HLA genes in the predisposition to suffer from ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease. Clin Exp Immunol 1997; 109(1):175-9.
39. *Brand S., Staudinger T., Schnitzler F., et al.* The role of Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms and CARD15/NOD2 mutations in the susceptibility and phenotype of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2005;11:645-652.
40. *Buchel O.C., Bosch F.J., Janse van Rensburg J., et al.* Primary sclerosing cholangitis, Crohn's disease and HLA-B27 in black South African women. Acta Gastroenterol Belg 2012; 75(4):454-7.
41. *Carvalho F.A., Barnich N., Sauvanet P., et al.* Crohn's disease-associated Escherichia coli LF82 aggravates colitis in injured mouse colon via signaling by flagellin. Inflamm Bowel Dis 2008; 14(8):1051-60.
42. *De Dombal F.T., Softley A.* Observations on severity and activity indices in a therapeutic trial of active Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 1995; 1(4):247-55.
43. *Dias C.C., Rodrigues P. P., Altamiro da Costa-Pereira, Magro F.* Clinical prognostic factors for disabling Crohn's disease: Asystematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2013; 19(24):24.
44. *Fernandez Laura, Mendoza Juan L., Martinez Alfonso More.* IBD1 and IBD3 determine location of Crohn's disease in the Spanish population. Inflamm Bowel Dis 2004; 10(6):715-22.
45. *Fernando M.M., Stevens C.R., Walsh E.C., et al.* Defining the role of the MHC in autoimmunity: A review and pooled analysis. PLo Genet 2008; 4(4): e1000024.
46. *Guarner F., Casellas F., Borruel N., Antolin M., Videla S., Vilaseca J., Malagelada J.R.* Role of microecology in chronic inflammatory bowel diseases. Eur J Clin Nutr 2002; 56(1):34-8.
47. *Gulwani-Akolkar B., Akolkar P. N., Lin X.Y., Heresbach D., et al.* HLA Class II alleles associated with susceptibility and resistance to Crohn's disease in the Jewish population. Inflamm Bowel Dis 2000; 6(2):71-6.
48. *Hancock Laura, Beckly John, Geremia Alessandra More.* Clinical and molecular characteristics of isolated colonic Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2008; 14(12):1667-77.
49. *Hoentjen F., Tonkonogy L., Dieleman L., et al.* CD4 T lymphocytes mediate colitis induced by non-pathogenic Bacteroides vulgatus in HLA-27 transgenic rats. Gastroenterology 2005; 128(4):206.
50. *Jun Yun, Chang-Tai Xu, Bo-Rong Pan.* Epidemiology and gene markers of ulcerative colitis in the Chinese. World J Gastroenterol 2009; 15(7):788-803.
51. *Kawasaki A., Tsuchiya N., Hagiwara K., et al.* Independent contribution of HLA-DRB1 and TNF alpha promoter polymorphisms to the susceptibility to Crohn's disease. Genes Immun 2000; 1(6): 351-7.
52. *Lappalainen M., Halme L., Turunen U., et al.* Association of IL23R, TNFRSF1A, and HLA-DRB1*0103 allele variants with inflammatory bowel disease phenotypes in the Finnish population. Inflamm Bowel Dis 2008; 14(8):1118-24.
53. *Latiano A., Palmieri O., Latiano T., et al.* Investigation of multiple susceptibility loci for inflammatory bowel disease in an Italian cohort of patients. PLoS One 2011; 6(7): e22688.
54. *MacDonald T.T., Biancheri Sarra M., Monteleone G.* What's the next best cytokine target in IBD? Inflamm Bowel Dis 2012; 18(11):2180-9.

55. Marcelletti J., Moskowitz D., Stempak J., et al. Anti-microbial antibody markers as prognostic indicators of Inflammatory bowel disease course. *Gastroenterology* 2005; 128(4):305.
56. Naser S.A., Arce M., Khaja A., et al. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18(5):412-24.
57. Okada Y., Yamazaki K., Umeno J., et al. HLA-Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011; 141(3):864-71.
58. Orchard T.R., Holt H., Bradbury L., et al. The prevalence, clinical features and association of HLA-B27 in sacroiliitis associated with established Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(2):193-7.
59. Rioux J.D., Goyette P., Vyse T.J., et al. Mapping of multiple susceptibility variants within the MHC region for 7 immune-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(44):18680-5.
60. Sartor R.B. Genetically determined mucosal immune responses to normal resident luminal bacteria. In: *Gut Ecology* / Eds. A. Hart, A. Stagg, H. Graffner et al., 2002.
61. Satsangi J., Welsh K.I., Bunce M., et al. Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1996; 347(9010):1212-7.
62. Schoepfer A.M., Schaffer T., Mueller S., et al. Phenotypic associations of Crohn's disease with antibodies to flagellins A4-Fla2 and Fla-X, ASCA, p-ANCA, PAB, and NOD2 mutations in a Swiss Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(9):1358-67.
63. Sellon R.K., Tonkonogy S., Schultz M., et al. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin-10 – deficient mice. *Infect Immun* 1998; 66(11):5524-31.
64. Shivananda S., Lennard-Jones J., Logan R., et al. Incidence of inflammatory bowel diseases across Europe: is there a difference between north and south? Results of the collaborative study on inflammatory bowel diseases (EC-IBD). *Gut* 1996; 39(5):690-7.
65. Silverberg Mark S., Mirea Lucia, Bul, Shelley B., Murphy J.E. et al. Population- and family-based study of Canadian families reveals association of HLA DRB1*0103 with colonic involvement in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9(1):1-9.
66. Trachtenberg E.A., Yang H., Hayes E., et al. HLA class II haplotype associations with inflammatory bowel disease in Jewish (Ashkenazi) and non-Jewish Caucasian populations. *Hum Immunol* 2000; 61(3):326-33.
67. Van Heel D.A., Satsangi J., Carey A.H., Jewell D.P. Inflammatory bowel disease: progress toward a gene. *Can J Gastroenterol* 2000; 14(3):207-18.
68. Wakefield A.J., Pitilo R.M., Sim R., et al. Evidence persistent measles virus infection in Crohn's disease. *J Med Virol* 1993; 39(4):345-53.
69. Waterman M., Xu W., Stempak J.M., et al. Distinct and overlapping genetic loci in Crohn's disease and ulcerative colitis: correlations with pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(9):1936-42.
70. Zhang H.X., Li J.C., Xu G., Liu Z.J. Association between HLA-Cw polymorphism and inflammatory bowel disease. *ZhonghuaNeiKeZaZhi* 2011; 50(10):856-8.

Исторические аспекты и современное хирургическое лечение больных с недостаточностью анального сфинктера

С.А. Фролов, А.Ю. Титов, Н.Н. Полетов, И.С. Аносов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Historical aspects and modern surgical approach of patients with anal sphincter incompetence

C.A. Frolov, A.Yu. Titov, N.N. Poletov, I.S. Anosov

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

Цель обзора. Определение оптимального хирургического метода лечения органической *недостаточности анального сфинктера* (НАС).

Основные положения. В данном литературном обзоре рассматривается актуальность проблемы недержания кишечного содержимого, а также история развития оперативных методов лечения анальной инконтиненции, их преимущества и недостатки. Многообразие применяемых в мировой практике операций является свидетельством того, что до настоящего времени нет четкого мнения о том, какое оперативное вмешательство предпочтительнее и приводит к наилучшим результатам.

Результаты. В ходе исследования мы использовали как фундаментальные материалы по рассматриваемой тематике, так и наиболее современные работы отечественных и зарубежных авторов, изучавших результаты применения различных хирургических методик коррекции анальной инконтиненции. Проведен анализ эффективности предлагавшихся оперативных вмешательств, а также сравнительный анализ как ранних, так и поздних послеоперационных осложнений.

The aim of review. Assessment of optimum surgical method for *organic incompetence of anal sphincter* (US).

Summary. Review of literature demonstrates significance of fecal incontinence issue, as well as the history of operative treatment of anal incontinence, its advantage and shortcomings. The variety of surgical methods used in global practice reflects absence of clear concept of preferable and most effective surgical intervention.

Results. Both fundamental and modern data of Russian and foreign studies on application of various surgical techniques for anal incontinence were used at review. The analysis of efficacy of proposed surgical interventions as well as comparative analysis of both early and late postoperative complications was carried out.

Conclusion. Treatment of anal incontinence is significant challenge with no established optimal tactics, that requires further development and introduction of new effective methods of surgical treatment.

Key words: anal sphincter incompetence, graciloplasty.

Аносов Иван Сергеевич — клинический аспирант отдела общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «ГНИЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. Контактная информация: info@gnck.ru; ivaansv@rambler.ru; 123423, Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2

Anosov Ivan S — post-graduate student, department of general and reconstructive coloproctology, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology», Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: info@gnck.ru; ivaansv@rambler.ru; 123423, Moscow, Salyam-Adilya street, 2, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology», Ministry of healthcare of the Russian Federation

Заключение. Лечение пациентов с НАС представляет крайне сложную проблему, оптимального решения которой до сих пор не предложено, что требует дальнейшей разработки и внедрения новых эффективных методов хирургического лечения.

Ключевые слова: недостаточность анального сфинктера, грацилопластика.

На протяжении многих лет в центре внимания колопроктологов остается проблема лечения больных с *недостаточностью анального сфинктера* (НАС).

НАС — это частичное или полное нарушение произвольного и непроизвольного удержания кишечного содержимого [1]. Иностранные авторы определяют недержание как повторяющееся неконтролируемое отхождение содержимого кишечника, по крайней мере, в течение одного месяца [2, 3].

Распространенность НАС в разных странах составляла от 3 до 17% в общей популяции населения и от 30 до 50% у пациентов старшего возраста [4]. В США анальной инконтиненцией страдают 8,39% взрослого населения. В возрастной группе 20–29 лет она составляет 2,91%, а среди пациентов 70 лет и старше — 18,39% [5, 6]. НАС сопоставима у мужчин и женщин — соответственно 7,7% и 8,9%, увеличиваясь с возрастом и достигая 15,3% у людей старше 70 лет [7]. По данным отечественных исследований, НАС той или иной степени, любого генеза встречается у 1:1000 взрослого населения [8–10].

Затраты на хирургическое лечение пациентов с НАС в США постоянно растут с 34 млн \$ в 1998 г. до 57,5 млн \$ в 2003 г. [11]. Общие среднегодовые затраты составляют в среднем 4110 \$ на человека. Из них расходы на лечение и расходы на уход за больными составляют 2353 \$, остальное — косвенные расходы, связанные с потерей работоспособности [12].

В 75% случаев причиной НАС являются травмы *запирательного аппарата прямой кишки* (ЗАПК) [13].

Акушерские травмы относят к наиболее частым причинам развития НАС [14–19]. Анальная инконтиненция встречается у 3–29% женщин после родов [20–22]. В 30% после акушерской травмы НАС остается невыявленной [24]. Факторами риска, способствующими травме сфинктера, являются: использование щипцов, медиолатеральная эпизиотомия и перворождение [23]. Даже после восстановления акушером-гинекологом целостности поврежденного анального сфинктера у 85% женщин формируется стойкое нарушение механизмов работы последнего [6].

В 40–50% случаев НАС возникает после перенесенных ранее хирургических вмешательств на

дистальном отделе прямой кишки и промежности [1, 20, 25]. Операции на дистальном отделе прямой кишки, так или иначе, связаны с опасностью повреждения мышц сфинктера [18, 26]. Чаще всего причиной послеоперационной недостаточности являются неадекватные хирургические вмешательства, выполненные по поводу острого и хронического парапроктита [20, 27–29]. На долю травматической недостаточности после различных бытовых травм дистального отдела прямой кишки и промежности приходится от 10 до 25% среди всех видов травматической НАС [13, 20, 30].

Второй по частоте является функциональная НАС, которая развивается в результате функциональных расстройств в деятельности ЗАПК, связанных с заболеваниями периферической или центральной нервной системы [30–32].

На третьем месте стоят различные аноректальные пороки развития, которые в большинстве наблюдений осложнены НАС [1, 20, 33]. У таких больных наиболее часто встречается полное анальное недержание. Чаще всего в этих случаях требуется сложное многоэтапное хирургическое лечение [34–37].

Показанием к хирургическому лечению является дефект сфинктера размером $\frac{1}{4}$ его окружности и более. Вид оперативного вмешательства зависит от величины и локализации дефекта сфинктера, распространенности рубцового процесса [30]. Современная тактика хирургического лечения направлена на восстановление сфинктера заднего прохода местными тканями, при невозможности их использования — близлежащими мышцами.

Существует более 50 способов хирургической коррекции НАС [31, 38]. Такое количество методов свидетельствует об отсутствии надежных методик в арсенале хирургического лечения НАС, а некоторые из них имеют лишь историческое значение. До настоящего времени случаи неудачного лечения НАС составляют в среднем 40–60% [30, 31, 39, 40].

Методы хирургической коррекции НАС можно представить несколькими группами операций: механическое сужение заднего прохода, восстановление непрерывности мышечных структур анального сфинктера и частичное замещение или укрепление его близлежащими мышцами [41], пластическое создание наружного сфинктера, а также операции по созданию пуборектальной петли и имплантации искусственных запирающих устройств.

В 1878 г. Delorm предложил пластическую операцию — колографию, направленную на простое сужение прямой кишки.

В 1946 г. A.J. Cantor а в 1953 г. W.B. Gabriel с целью механического сужения прямой кишки рекомендовали электроножом производить 5–6 радиальных насечек периаанальной кожи. К этой же группе механических способов сужения относится операция, предложенная С. Thiersch в 1891 г. Она состояла в проведении серебряной проволоки в подкожной клетчатке вокруг заднего прохода. Металлическое кольцо суживало ослабленный анальный сфинктер. Этот метод лечения в свое время получил широкое распространение. Даже при удалении трансплантата из-за воспалительного процесса при выраженном рубце улучшение держания отмечено в 50% случаев [24]. Встречаются сообщения об удовлетворительных результатах использования для сужения заднего прохода силиконового кольца [42]. В 1927 г. Р.Р. Вреденом была предложена операция по созданию волевого сфинктера с использованием полосок аутофасции, проведенных вокруг заднего прохода с фиксацией их к ягодичным мышцам.

Многочисленную группу современных операций составляют вмешательства с применением мышечных структур сфинктера и промежности. К подобным вмешательствам относятся сфинктеропластика, сфинктеролеватеропластика. При ограниченном дефекте сфинктера сфинктеропластика стала операцией выбора [43]. Краткосрочные хорошие результаты отмечены у 60–88% пациентов [4, 44–47]. Однако в отдаленные сроки после операции результаты ухудшаются и сохраняются лишь у 56% больных [4, 48].

А.Н. Рыжих в 1956 г. предложил сфинктеропластику дополнить ушиванием мышц леваторов, назвав операцию сфинктеролеватеропластикой. Похожую операцию в 1975 г. описал A.G. Parks, назвав ее постанальной реконструкцией. Сфинктеролеватеропластика с успехом используется в клинической практике с хорошими результатами [1, 30, 35, 49, 50]. Операция применяется при дефектах сфинктера, которые не превышают половину его окружности [13, 42, 51].

Наиболее сложным является восстановление держания при обширных повреждениях ЗАПК, тем более при его отсутствии. Идея использовать большие ягодичные мышцы для замещения анального сфинктера принадлежит Четвуду в 1902 г. В процессе операции использовались лоскуты выделенных больших ягодичных мышц, которые перекрещивались сзади от прямой кишки, с ушиванием дистальных концов между собой спереди от кишки.

В дальнейшем попытки воссоздать ЗАПК из ягодичных мышц предпринял J. Schoemaker в 1909 г. Операция отличалась от операции Четвуда тем, что после проведения лоскутов вокруг пря-

мой кишки их дистальную часть подшивали к основанию лоскута с другой стороны, что позволяло полностью замкнуть мышечное кольцо. Е. Welke в 1910 г. предложил выделять более мощный лоскут с одной стороны, проксимальный конец которого расщеплялся по ходу мышечных волокон. Выделенные лоскуты больших ягодичных мышц после проведения вокруг прямой кишки сшивали между собой. Похожую операцию в 1931 г. предложил Флоерхен.

В России операцию с использованием ягодичных мышц впервые выполнил Н.И. Березнеговский в 1906 г. В 1952 г. Н.И. Махов сообщил о создании сфинктера прямой кишки из ягодичных мышц. Но лишь в 1961 г. А.П. Легошин теоретически развил идею пластики анального сфинктера лоскутом большой ягодичной мышцы, дав ей анатомо-топографическое обоснование. В нашей стране наибольшим опытом использования ягодичных мышц при НАС располагает ГНЦК МЗ РФ [30]. Улучшение функции держания при глютеопластике отмечается в 43–60% случаев [52–54]. О похожих результатах такой операции сообщают и другие авторы [55, 56]. Однако применение глютеопластики имеет и противников, которые убеждены, что перемещенная мышца со временем атрофируется и перестает выполнять предназначенную ей функцию [31, 42].

В литературе встречаются сообщения о глютеопластике с имплантируемым постоянным электростимулятором [57], но вживление электростимулятора и электродов чревато дополнительными осложнениями [58].

В 1926 г. И.Л. Фаерман впервые применил нежную мышцу бедра для формирования сфинктера заднего прохода. Автор перемещал дистальный конец нежной мышцы бедра в виде кольца на ножке на место естественного анального жома. Ф.М. Плоткин и Г.А. Рихтер в 1934 г. разработали модификацию этой операции с использованием обеих нежных мышц бедра, охватывающих задний проход в виде восьмерки. В 1947 г. С.М. Цаткин дал анатомическое обоснование применения нежной мышцы для создания сфинктера, назвав его новым сфинктером в истинном значении этого слова. Удовлетворительные функциональные результаты получены у 15 из 22 оперированных больных.

За рубежом наибольшее распространение получила транспозиция нежной мышцы бедра, предложенная К. Pickrell в 1952 г., когда использовался не один длинный разрез бедра, а три коротких, из которых выделялась нежная мышца бедра, что уменьшало травматичность вмешательства. Операция заканчивалась подшиванием дистального конца мышцы к надкостнице седалищного бугра со стороны, противоположной разрезу на бедре. Преимущество этой мышцы ее хорошие пластичность и кровоснабжение. Главным усло-

вием эффективности операции является сохранение нервно-сосудистого комплекса перемещаемой мышцы. При сохранении этого комплекса у больного остается возможность сокращения мышцы, что, в свою очередь, приводит к необходимому сужению анального канала и удержанию кишечного содержимого. К 1959 г. автором было оперировано более 40 больных, причем у большинства достигнуты удовлетворительные функциональные результаты [61].

O.S. Simonsen впервые применил грацилопластику у 21 пациента после БПЭ прямой кишки, выполненной по поводу ракового поражения последней [62], с хорошими результатами после всех операций. Хорошие и удовлетворительные результаты грацилопластики получены у 85,7% детей с НАС, обусловленной врожденными пороками развития, при этом в сроки от 2 до 6 мес после операции пациенты полностью адаптировались к неосфинктеру [63]. Однако у таких больных отсутствует рефлекторное сокращение сфинктера в ответ на наполнение прямой кишки [59]. В случаях денервирования перемещенной мышцы при сохранении хорошего кровообращения возможно проведение ее реиннервации за счет периферических ветвей срамного нерва [60].

После грацилопластики полноценное держание отмечено у 52% пациентов, у 30% держание восстановлено частично, неудовлетворительным было у 18% больных [64]. В настоящее время данный метод применяется в различных модификациях [65, 66]. Хорошие результаты грацилопластики в комбинации с функциональной реабилитацией зарегистрированы в отдаленном периоде наблюдения [67, 68].

Встречаются сообщения об эффективности двусторонней грацилопластики [69, 70]. При 2-летнем наблюдении за пациентами, перенесшими такую операцию, отмечено, что все они удерживали кишечное содержимое, никто не носил прокладок. Операция может стать альтернативой динамической грацилопластике [71].

При выполнении грацилопластики встречаются различные осложнения: перфорация анального канала, послеоперационная боль в бедре [66, 72], а также некроз с последующей атрофией перемещенной мышцы [73].

Учитывая возможную атрофию перемещенной мышцы, E. Savina в 1986 г. применил ее временную наружную электростимуляцию [74]. Достигнутая эффективность привела к идее применения постоянного имплантированного электростимулятора для поддержания тонуса перемещенной мышцы. Операция получила название динамической грацилопластики. Данные об улучшении функции держания при ее применении приводят различные авторы [75, 76]. Однако при дальнейшем использовании динамической грацилопластики появились сообщения о специфических осложнениях, развившихся у 22–50%

оперированных [77, 78]. К ним относятся: смещение электростимулятора и электродов, их отторжение [79], гнойные осложнения, формирование свища над электродом, отказ источника питания, его ранняя разрядка и даже отрыв сухожилия [72, 80], глубокий венозный тромбоз бедра [81]. Количество осложнений и вероятность их развития после динамической грацилопластики остаются более высокими, чем при обычной грацилопластике [84]. У 121 пациента отмечено 211 послеоперационных осложнений, 89% из них были классифицированы как тяжелые, требующие госпитализации или хирургического вмешательства, у 15% больных потребовались операции после развившихся гнойно-воспалительных осложнений, 9 пациентов отмечали значительный болевой синдром и парестезии, при которых также потребовались операции [82]. Запоры после динамической грацилопластики регистрируются в 20–50% наблюдений [83].

При изучении долгосрочных результатов динамической грацилопластики в случаях отсутствия стомы 15% больных сообщили о полном держании, 42% отметили улучшение по сравнению с исходной функцией на 50% и у 43% результаты были неудовлетворительными. У пациентов со стомой полное восстановление функции держания наблюдалось в 33%, улучшение в 17% и в 50% результаты оказались неудовлетворительными [82].

В 1978 г. В.И. Рыковым на базе НИИ проктологии МЗ РФ был разработан способ формирования искусственного запирающего аппарата из фасциально-мышечного лоскута большой приводящей мышцы бедра. Однако из-за значительного количества осложнений операция не нашла широкого применения в клинической практике [85].

В 1953 г. F.D. Stephens обратил внимание на роль пуборектальной мышцы в осуществлении анального держания. Пуборектальная петля может быть реконструирована с помощью трансплантации других мышечных образований, таких как *m. m. palmaris longus, sartorius, tensor digitorum brevis*. В 1975 г. L. Hakelius сообщил об использовании свободного, предварительно денервированного мышечного трансплантата [86]. Для формирования сфинктера прямой кишки с хорошими результатами была применена пересадка длинной ладонной мышцы. При оценке через 2 года свободной аутогенной трансплантации ладонной мышцы функция держания присутствовала у 6 из 9 оперированных пациентов [87]. При длительном наблюдении за 26 детьми, которым была произведена свободная пластика, хорошие результаты отмечены в 60% случаев [88]. В России указанную методику с хорошими результатами (у 15 из 16 оперированных детей наступило значительное улучшение) использовал И.А. Комиссаров [89], однако других сообщений об успешном применении данного метода не поступало.

Развитие технического прогресса и появление высоких технологий в медицине открыли перспективу имплантации искусственного сфинктера при неэффективной пластике другими методами. Одним из ранних упоминаний такой имплантации является сообщение о применении эластического раздуваемого баллона, охватывающего колостому в виде манжетки [90]. Позже опубликованы данные о 6 случаях имплантации подобного устройства [91]. О положительном опыте лечения НАС с помощью стандартных силиконовых баллонов искусственных сфинктеров «AMS 800», созданных для коррекции мочевого недержания, сообщают и другие авторы [92].

В 1998 г. появились первые сведения о создании специализированной кишечной модификации этого устройства [93]. Восстановление удовлетворительной функции держания достигается в 70% случаев, но только у тщательно отобранной категории пациентов [38, 93]. К сожалению, импланта-

ция искусственного сфинктера сопряжена с высоким риском инфицирования окружающих тканей [94], в результате чего устройство приходится удалять, частота эксплантации колеблется от 20 до 80% [95, 96]. При долгосрочных наблюдениях (38 мес) положительный результат наблюдается лишь в 19% случаев [97, 98]. Недостатком этого метода является также высокая стоимость устройства [99].

Заключение

Таким образом, лечение пациентов с НАС представляет крайне сложную проблему, решение которой связано с улучшением техники выполнения операции, необходимостью выполнения операций в условиях специализированных клиник, дальнейшей разработкой и внедрением новых методов хирургического лечения.

Список литературы

1. Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник по колопроктологии. М.: Литтерра 2012.
1. *Shelygin Yu.A., Blagodarny L.A.* Coloproctology: Manual. M.: Litterra 2012.
2. *Tjandra J.J., Dykes S.L., Kumar R.R., et al.* Practice parameters for the treatment of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:1497-507.
3. *Whitehead W.E., Wald A., Norton N.J.* Treatment options for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:131-42; discussion 142.
4. *Laalim S.A., Hrrora A., Raiss M., et al.* Direct sphincter repair: techniques, indications and results. *Pan Afr Med J* 2013; 14:11.
5. *Ditah I., Devaki P., Luma H.N., et al.* Prevalence, trends, and risk factors for fecal incontinence in United States adults, 2005-2010. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013.
6. *Филлипс Робин К.С.* Колоректальная хирургия. М.: Бином, 2011.
6. *Fillips Robin K.S.* Colorectal surgery. M.: Binom, 2011.
7. *Costilla V.C., Foxx-Orenstein A.E., Mayer A.P., Crowell M.D.* Office-based management of fecal incontinence. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2013; 9:423-433.
8. *Ривкин В.Л.* Амбулаторная колопроктология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
8. *Rivkin V.L.* Out-patient coloproctology. M.: GEOTAR-Media, 2009.
9. *Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л., Белоусова Е.* Колопроктология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
9. *Rivkin V.L., Kapuller L.L., Belousova Ye.* Coloproctology. M.: GEOTAR-Media, 2011.
10. *Ривкин В.Л., Файн С.А., Бронштейн А. и др.* Руководство по колопроктологии. М.: Медпрактика, 2004:96-136.
10. *Rivkin V.L., Fayn S.A., Bronstein A., et al.* Coloproctology: Manual. M.: Medpraktika, 2004: 96-136.
11. *Dunivan G.C., Heymen S., Palsson O.S., et al.* Fecal incontinence in primary care: prevalence, diagnosis, and health care utilization. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:493, 491-6.
12. *Xu X., Menees S.B., Zochowski M.K., Fenner D.E.* Economic cost of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:586-98.
13. *Федоров В., Дульцев Ю.* Проктология. М.: Медицина, 1984:190-7.
13. *Fedorov V., Dultsev Yu.* Proctology. M.: Meditsina, 1984:190-7.
14. *Soerensen M.M., Buntzen S., Bek K.M., Laurberg S.* Complete obstetric anal sphincter tear and risk of long-term fecal incontinence: a cohort study. *Dis Colon Rectum* 2013; 56:992-1001.
15. *Huebner M., Gramlich N.K., Rothmund R., et al.* Fecal incontinence after obstetric anal sphincter injuries. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 121:74-77.
16. *Macarthur C., Wilson D., Herbison P., et al.* Faecal incontinence persisting after childbirth: a 12 year longitudinal study. *Bjog* 2013; 120:169-78; discussion 178.
17. *Evers E.C., Blomquist J.L., McDermott K.C., Handa V.L.* Obstetrical anal sphincter laceration and anal incontinence 5-10 years after childbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:425, 421-6.
18. *Bharucha A.E., Fletcher J.G., Melton L.J. 3rd, Zinsmeister A.R.* Obstetric trauma, pelvic floor injury and fecal incontinence: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:902-11.
19. *Cotterill N., Norton C., Avery K.N., et al.* Psychometric evaluation of a new patient-completed questionnaire for evaluating anal incontinence symptoms and impact on quality of life: the ICIQ-B. *Dis Colon Rectum* 2011; 54:1235-50.
20. *Воробьев Г.И.* Основы колопроктологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2006:86-94.
20. *Vorob'yev G.I.* Basics of coloproctology. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2006:86-94.
21. *Zahumensky J.* Severe obstetrical injuries and anal incontinence. *Ceska Gynekol* 2010; 75:292-6.
22. *Kumar R., Ooi C., Nicoll A.* Anal incontinence and quality of life following obstetric anal sphincter injury. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285:591-7.
23. *Hayden D.M., Weiss E.G.* Fecal incontinence: etiology, evaluation, and treatment. *Clin Colon Rectal Surg* 2011; 24:64-70.
24. *Каузер М.* Колоректальная хирургия. М.: Бином, 2011.
24. *Kaiser A.M.* Colorectal surgery. M.: Binom, 2011.
25. *Алиев Э.* Причины возникновения недостаточности анального сфинктера после операций на дистальном отделе прямой кишки. Проблемы колопроктологии 2000; 25-7.
25. *Aliyev E.* Causes of anal sphincter incompetence after distal rectum surgery. *Problemy koloproktologii* 2000; 25-7.

26. *Shelygin Yu.A., Zharkov E.E., Orlova L.P.*, et al. Long-term results of excision of anal fissure in combination with lateral subcutaneous sphincterotomy. *Khirurgiia (Mosk)* 2005; 33-9.
27. *Алиев Э.* Лечение послеоперационной недостаточности анального сфинктера. *Международный мед журн* 2011.
27. *Aliyev E.* Treatment of postoperative incompetence of anal sphincter. *Mezhdunarodny med zhurn* 2011.
28. *Ан В.К., Ривкин В.Л., Соломка А.* Опасности, осложнения и ошибки в проктологии. М.: Бином, 2011.
28. *An V.K., Rivkin V.L., Solomka A.* Risks, complications and errors in proctology. М.: Binom, 2011.
29. *Lim C.H., Shin H.K., Kang W.H.*, et al. The use of a staged drainage seton for the treatment of anal fistulae or fistulous abscesses. *J Korean Soc Coloproctol* 2012; 28:309-14.
30. *Дульцев Ю., Саламов К.* Анальное недержание. М.: Медицина, 1993.
30. *Dultsev Yu., Salamov K.* Anal incontinence. М.: Meditsina, 1993.
31. *Аминов А.М.* Руководство по проктологии. Куйбышев: Куйбышевское кн. изд-во, 1971.
31. *Amin'ev A.M.* Proctology: Manual. Kuibyshev: Kuibyshev Publishing house, 1971.
32. *Peterson A., Johnson K.* Incontinence and trauma: sexual violence, female genital cutting and proxy measures of gynecological fistula. *Soc Sci Med* 2009; 68:971-9.
33. *Schmiedeke E., Zwink N., Schwarzer N.*, et al. Unexpected results of a nationwide, treatment-independent assessment of fecal incontinence in patients with anorectal anomalies. *Pediatr Surg Int* 2012; 28:825-30.
34. *Ochi T., Okazaki T., Miyano G.*, et al. A comparison of clinical protocols for assessing postoperative fecal continence in anorectal malformation. *Pediatr Surg Int* 2012; 28:1-4.
35. *Саламов К., Дульцев Ю.* Аноректальные аномалии у взрослых. М.: Медицина, 1998.
35. *Salamov K., Dultsev Yu.* Anorectal anomalies in adults. М.: Meditsina, 1998.
36. *Bondurri A., Zbar A.P., Tapia H.*, et al. The relationship between etiology, symptom severity and indications of surgery in cases of anal incontinence: a 25-year analysis of 1,046 patients at a tertiary coloproctology practice. *Tech Coloproctol* 2011; 15:159-64.
37. *Iwai N., Fumino S.* Surgical treatment of anorectal malformations. *Surg Today* 2013; 43:955-62.
38. *Brown S.R., Wadhawan H., Nelson R.L.* Surgery for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: Cd001757.
39. *Wexner S.D., Baeten C., Bailey R.*, et al. Long-term efficacy of dynamic graciloplasty for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:809-18.
40. *Rullier E., Zerbib F., Laurent C.*, et al. Morbidity and functional outcome after double dynamic graciloplasty for anorectal reconstruction. *Br J Surg* 2000; 87:909-13.
41. *Федоров В.Д., Дульцев Ю.В., Тупилова А.П.* Хирургическая коррекция в проктологии. *Мед газета* 1978; 3.
41. *Fedorov V.D., Dul'tsev Yu.V., Tupikova A.P.* Surgical treatment in proctology. *Med gazeta* 1978; 3.
42. *Devesa J.M.* Modified perineal incisions in graciloplasty for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:703-704. *Tech Coloproctol* 2004; 8:129; discussion 129.
43. *El-Gazzaz G., Zutshi M., Hannaway C.*, et al. Overlapping sphincter repair: does age matter? *Dis Colon Rectum* 2012; 55:256-61.
44. *Lehto K., Hyoty M., Collin P.*, et al. Seven-year follow-up after anterior sphincter reconstruction for faecal incontinence. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28:653-8.
45. *Norderval S., Oian P., Revhaug A., Vonen B.* Anal incontinence after obstetric sphincter tears: outcome of anatomic primary repairs. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:1055-61.
46. *Pinta T., Kylanpaa-Back M.L., Salmi T.*, et al. Delayed sphincter repair for obstetric ruptures: analysis of failure. *Colorectal Dis* 2003; 5:73-8.
47. *Tjandra J.J., Han W.R., Goh J.*, et al. Direct repair vs. overlapping sphincter repair: a randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:937-42; discussion 942.
48. *Warner M.W., Jones O.M., Lindsey I.*, et al. Long-term follow-up after anterior sphincter repair: influence of age on functional outcome. *Colorectal Dis* 2012; 14:1380-8.
49. *Glasgow S.C., Lowry A.C.* Long-term outcomes of anal sphincter repair for fecal incontinence: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:482-90.
50. *Musaeu Kh.N., Mamedov M.M., Alieva E.M.* New methods of surgical correction of the puerperal anal sphincter insufficiency. *Khirurgiia (Mosk)* 2010; 77-81.
51. *Harewood G.C., Coulie B., Camilleri M.*, et al. Descending perineum syndrome: audit of clinical and laboratory features and outcome of pelvic floor retraining. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:126-30.
52. *Aliev E.A.* Surgical treatment of anal sphincter insufficiency using the flaps of the gluteus maximus muscle. *Klin Khir* 2010; 46-9.
53. *Kong F Fau — Li F., Li F Fau — Liu J., Liu J Fau — Chen Y.*, et al. Gluteus maximus transplantation for fecal incontinence after surgery of high anal atresia. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2012; 26:571-5.
54. *Puerta Diaz J.D., Castano Llano R., Lombana L.J.*, et al. Use of the gluteus maximus muscle as the neosphincter for restoration of anal function after abdominoperineal resection. *Tech Coloproctol* 2013; 17:425-9.
55. *Dev Vr Fau — Gupta A., Gupta A.* Plastic and reconstructive surgery approaches in the management of anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2004;13:339-53.
56. *Serra F., Aboudib J.H., Cedrola J.P., de Castro C.C.* Gluteoplasty: anatomic basis and technique. *Aesthet Surg J* 2010; 30:579-92.
57. *Grano C., Aminoff D., Lucidi F., Violani C.* Long-term disease-specific quality of life in adult anorectal malformation patients. *J Pediatr Surg* 2011; 46:691-8.
58. *Madoff R.D., Rosen H.R., Baeten C.G.*, et al. Safety and efficacy of dynamic muscle plasty for anal incontinence: lessons from a prospective, multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116:549-56.
59. *Abercrombie J., Rogers J., Williams N.* Total anorectal reconstruction results in complete anorectal sensory loss. *Br J Surg* 1996; 83:57-9.
60. *Holdsworth P., Johnston D.* Anal sensation after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Br J Surg* 1988; 75:993-6.
61. *Pickrell K., Georgiade N., Richard E.F., Morris F.* Gracilis muscle transplant for the correction of neurogenic rectal incontinence. *Surg Clin North Am* 1959; 39:1405-15.
62. *Simonsen O.S., Stolf N.A., Aun F.*, et al. Rectal sphincter reconstruction in perineal colostomies after abdominoperineal resection for cancer. *Br J Surg* 1976; 63:389-91.
63. *Исаков Ю.Ф., Степанов З.А.* САН. Хирургическое лечение недержания в детском возрасте. *Хирургия* 2000; 4:51-54.
63. *Isakov Yu.F., Stepanov Z.A.* SAN. Surgical treatment of incontinence in pediatrics. *Khirurgiya* 2000; 4: 51-54.
64. *Fleshman J.W., Peters W.R., Shemesh E.I.*, et al. Anal sphincter reconstruction: anterior overlapping muscle repair. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:739-43.
65. *Фролов С.А., Полетов Н.Н., Костарев И.В.* Технические особенности формирования неосфинктера из нежной мышцы бедра у больных недостаточностью анального сфинктера. *Моск хир журн* 2010.
65. *Frolov S.A., Poletov N.N., Kostarev I.V.* Technical features of gracilis neosphincter formation at anal sphincter incompetence. *Mosk khir zhurn* 2010.
66. *Фролов С.А., Полетов Н.Н.* Возможности снижения осложнений после грацилопластики. *Колопроктология* 2011; 3:54.
66. *Frolov S.A., Poletov N.N.* Option for decrease of complications after graciloplasty. *Koloproktologiya* 2011; 3: 54.
67. *Фролов С.А., Полетов Н.Н., Костарев И.В.* Качество жизни больных, перенесших грацилопластику по поводу недостаточности анального сфинктера. *Колопроктология* 2012; 16-21.

67. Frolov S.A., Poletov N.N., Kostarev I.V. Quality of life of patients after graciloplasty for anal sphincter incompetence. *Koloproktologiya* 2012; 16:21.
68. Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А., Полетов Н.Н. и др. Результаты хирургического лечения у больных полной недостаточностью анального сфинктера. *Колопроктология* 2007; 20.
68. Vorob'yev G.I., Shelygin Yu.A., Poletov N.N., et al., Results of surgery at complete anal sphincter incompetence. *Koloproktologiya* 2007; 20.
69. Chivate S.D., Chougule V.A. New rectal construction after abdominoperineal resection for carcinoma rectum. *Indian J Surg* 2012; 74:166-71.
70. Zailani M.H., Azmi M.N., Deen K.I. Gracilis muscle as neoanal sphincter for faecal incontinence. *Med J Malaysia* 2010; 65:66-7.
71. Kumar D., Hutchinson R., Grant E. Bilateral gracilis neosphincter construction for treatment of faecal incontinence. *Br J Surg* 1995; 82:1645-7.
72. Wexner S.D., Gonzalez-Padron A., Rius J., et al. Stimulated gracilis neosphincter operation. Initial experience, pitfalls, and complications. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:957-64.
73. Henry M.M., Parks A.G., Swash M. The anal reflex in idiopathic faecal incontinence: an electrophysiological study. *Br J Surg* 1980; 67:781-3.
74. Cavina E., Seccia M., Evangelista G., et al. Perineal colostomy and electrostimulated gracilis "neosphincter" after abdomino-perineal resection of the colon and anorectum: a surgical experience and follow-up study in 47 cases. *Int J Colorectal Dis* 1990; 5:6-11.
75. Hassan M.Z., Rathnayaka M.M., Deen K.I. Modified dynamic gracilis neosphincter for fecal incontinence: an analysis of functional outcome at a single institution. *World J Surg* 2010; 34:1641-7.
76. Abbes Orabi N., Vanwymersch T., Paterson H.M., et al. Total perineal reconstruction after abdominoperineal excision for rectal cancer: long-term results of dynamic graciloplasty with Malone appendicostomy. *Colorectal Dis* 2011; 13:406-13.
77. Penninckx F. Belgian experience with dynamic graciloplasty for faecal incontinence. *Br J Surg* 2004; 91:872-8.
78. Cavina E., Seccia M., Banti P., Zocco G. Anorectal reconstruction after abdominoperineal resection. Experience with double-wrap graciloplasty supported by low-frequency electrostimulation. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:1010-6.
79. Ortiz H., Armendariz P., DeMiguel M., et al. Prospective study of artificial anal sphincter and dynamic graciloplasty for severe anal incontinence. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18:349-54.
80. Geerdes B.P., Heineman E., Konsten J., et al. Dynamic graciloplasty. Complications and management. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:912-7.
81. Keighley M.R., Fielding J.W. Management of faecal incontinence and results of surgical treatment. *Br J Surg* 1983; 70:463-8.
82. Margolin D.A. New options for the treatment of fecal incontinence. *Ochsner J* 2008; 8:18-24.
83. Altomare D.F., Rinaldi M., Panmarale O.C., Memeo V. Electrostimulated gracilis neosphincter for faecal incontinence and in total anorectal reconstruction: still an experimental procedure? *Int J Colorectal Dis* 1997; 12:308-12.
84. Rongen M.J., Uludag O., El Naggar K., et al. Long-term follow-up of dynamic graciloplasty for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:716-21.
85. Саламов К.Н. Особенности клинического проявления аноректальных пороков развития у взрослых. *Сов мед* 1987; 6:76-80.
85. Salamov K.N. Clinical symptom of anorectal malformations at adults. *Sov med* 1987; 6:76-80.
86. Hakelius L. Free autogenous muscle transplantation in two cases of total anal incontinence. *Acta Chir Scand* 1975; 141:69-75.
87. Belloli G.P., Campobasso P., Girardi G.F., Termini C. Free autogenous muscle grafts in nine children with total and incontinence (author's transl). *Pediatr Med Chir* 1981; 3:481-5.
88. Hakelius L., Olsen L. Free autogenous muscle transplantation in children. Long-term results. *Eur J Pediatr Surg* 1991; 1:353-7.
89. Комиссаров И.А. Хирургическое лечение недержания кала у детей. *Вестн хир* 1996; 2:60-2.
89. Komissarov I.A. Surgical treatment of fecal incontinence in children. *Vestn khir* 1996; 2:60-2.
90. Kintzondis D., Affeld K., Hardenberg C. Implantable artificial sphincter ani. *ASAIO J* 1971; 17:138-42.
91. Heiblum M., Cordoba A. An artificial sphincter: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1978; 21:562-6.
92. Christiansen J., Lorentzen M. Implantation of artificial sphincter for anal incontinence. *Lancet* 1987; 2:244-5.
93. Lehur P. A., Glemain P., Bruley des Varannes S., et al. Outcome of patients with an implanted artificial anal sphincter for severe faecal incontinence. A single institution report. *Int J Colorectal Dis* 1998; 13:88-92.
94. Wong M.T., Meurette G., Wyart V., et al. The artificial bowel sphincter: a single institution experience over a decade. *Ann Surg* 2011; 254:951-6.
95. Baumgartner U. The artificial sphincter: therapy for faecal incontinence. *Zentralbl Chir* 2012; 137:340-4.
96. Wong W.D., Congliosi S.M., Spencer M.P., et al. The safety and efficacy of the artificial bowel sphincter for fecal incontinence: results from a multicenter cohort study. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:1139-53.
97. Altomare D.F., Binda G.A., Dodi G., et al. Disappointing long-term results of the artificial anal sphincter for faecal incontinence. *Br J Surg* 2004; 91:1352-3.
98. Darnis B., Faucheron J.L., Damon H., Barth X. Technical and functional results of the artificial bowel sphincter for treatment of severe fecal incontinence: is there any benefit for the patient? *Dis Colon Rectum* 2013; 56:505-10.
99. Melenhorst J., Koch S.M., van Gemert W.G., Baeten C.G. The artificial bowel sphincter for faecal incontinence: a single centre study. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23:107-11.

Генерализованный туберкулезный процесс, длительное время протекавший под маской цирроза печени

З.А. Лемешко, М.В. Маевская, И.Н. Тихонов, Н.П. Мусина,
М.С. Жаркова, Е.В. Фоминых, В.Т. Ивашкин

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

Generalized tuberculosis with long-term course in the guise of liver cirrhosis

Z.A. Lemeshko, M.V. Mayevskaya, I.N. Tikhonov, N.P. Musina, M.S. Zharkova, Ye.V. Fominykh, V.T. Ivashkin

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

Цель исследования. Показать необычные клинические проявления и трудности диагностики распространенного туберкулезного процесса.

Материал и методы. Обследована пациентка 25 лет, которая в течение 10 лет наблюдалась по поводу цирроза печени неуточненной этиологии. Проведен тщательный анализ клиники заболевания, данных объективного обследования, результатов лучевых и других методов диагностики.

Результаты. Удалось заподозрить, а затем подтвердить наличие: диссеминированного туберкулеза с поражением легких, сердца, перикарда, плевры, мезентериальных лимфоузлов, печени; хронического туберкулезного плеврита справа с плевророзом; констриктивного перикардита с явлениями правожелудочковой недостаточности; кардиального фиброза печени (псевдоцирроза Пика); смешанной портальной гипертензии.

Заключение. Подробный анализ клиники заболевания, объективных данных, а также использование комплекса визуальных и других методов исследования расширяют возможности диагностики диссеминированного туберкулезного процесса.

Ключевые слова: туберкулез, цирроз печени, лучевые методы диагностики.

Aim of investigation. To demonstrate unusual clinical symptoms and difficulties of diagnostics of disseminated tuberculous process.

Material and methods. The 25 year-old patient, who was managed for 10 years for liver cirrhosis of non-specified etiology, was investigated. The careful analysis of clinical presentation of disease, data of physical examination, results of radiological and other methods of diagnostics was carried out.

Results. It was possible to suspect and subsequently to confirm disseminated tuberculosis with involvement of the lungs, the heart, pericardium, pleura, mesenteric lymph nodes, the liver; chronic right-sided tubercular pleurisy with pleurocirrhosis; constrictive pericarditis with signs of right ventricular failure; cardiac liver fibrosis (Pick's pseudocirrhosis); mixed portal hypertension.

Conclusion. The detailed analysis of clinical presentation of disease, physical data and application of complex of visual and other methods of investigation expand potential of diagnostics of disseminated tuberculous process.

Key words: tuberculosis, liver cirrhosis, radiological methods of diagnostics.

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

Lemeshko Zinaida A — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: zinaidalemeshko@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Несмотря на достижения в области скрининга, расширения и усовершенствования способов диагностики, внедрение новейших противомикробных лекарственных средств и превентивных мер, туберкулез до сих пор остается актуальной медицинской и социальной проблемой. По данным ВОЗ, в 2013 г. в мире было зафиксировано около 8,7 млн новых случаев активного генерализованного туберкулеза (ТБС). Большая часть зарегистрированных наблюдений относится к Китаю, Индии, странам Южной Африки, Пакистану и России [1–4].

Распространенность внелегочных форм туберкулеза в настоящее время варьирует от 11 до 16% (по сравнению с 7,6% в 1960-х годах) [5–7]. Наиболее частой внелегочной формой туберкулеза является абдоминальный туберкулез [8]. До 78% случаев абдоминального туберкулеза занимает поражение *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Микобактерии способны поражать любой отдел ЖКТ, начиная от ротовой полости и заканчивая прямой кишкой, а также мезентериальные лимфатические узлы, брюшину, большой и малый сальники, солидные органы — селезенку, печень и поджелудочную железу.

Туберкулезный лимфаденит с вовлечением мезентериальных и ретроперитонеальных лимфоузлов встречается в 25% случаев внелегочного процесса. Причем сегодня возбудителем обычно является *M. tuberculosis*, а не *M. bovis*, как в XX веке. Вовлечение лимфоузлов, чаще наблюдаемое у детей и ВИЧ (+) пациентов, проявляется в основном в виде их гипертрофии. В пораженных лимфоузлах могут наблюдаться процессы казеозного некроза и кальцификации.

Вовлечение печени и селезенки может быть проявлением диссеминированного или милиарного туберкулеза и, как правило, представлено гранулематозным процессом. Атипичной формой гепатолиенального туберкулеза является макронодулярная форма [4, 9–13].

Диагностика распространенных форм заболевания с множественной локализацией процесса представляет особые трудности и пациенты годами наблюдаются и лечатся по поводу различных заболеваний.

Приводим наше наблюдение.

Пациентка И. 25 лет поступила в гепатологическое отделение Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на тяжесть в левом подреберье, увеличение живота в объеме, ощущение учащенного сердцебиения, перебои в работе сердца. В детстве росла и развивалась нормально, от сверстников не отставала. Считает себя больной в течение 10 лет, когда в возрасте 15 лет без видимых причин появилась слабость, снизился аппетит, стала терять в весе (в течение года похудела на 15 кг). В возрасте 16 лет появи-

лась «припухлость» в области правого подреберья и постоянная тошнота. Направлена на обследование в одну из клиник г. Москвы. Выявлены гепато- и спленомегалия, минимальный асцит; биохимические показатели были без отклонений от нормы, отмечалось умеренное снижение гемоглобина. Поставлен диагноз: цирроз печени неуточненной этиологии. С этим диагнозом наблюдалась и периодически обследовалась по месту жительства в течение 10 лет, проводилась симптоматическая терапия. За последний год отметила тяжесть в левом подреберье, постепенно стал увеличиваться живот. Несколько месяцев назад усилилась слабость, начали беспокоить быстрая утомляемость, малопродуктивный кашель, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Диагностирована пневмония справа (со слов больной). Получала антибактериальную терапию, самочувствие относительно улучшилось. В последние несколько месяцев стала отмечать чувство учащенного сердцебиения, перебои в работе сердца, пастозность стоп и голеней. Госпитализирована в гепатологическое отделение Клиники для дообследования и подбора терапии.

При осмотре: цианоз губ и пальцев рук, набухание вен шеи (рис. 1), признаки хронической венозной недостаточности на ногах, пастозность стоп. Периферические лимфатические узлы не пальпировались. Число дыханий 17 в минуту. Над легкими везикулярное дыхание, кроме области справа ниже VIII ребра, где выявлено ослабление голосового дрожания, там же тупой звук при перкуссии и отсутствие проведения дыхания при аускультации. Тоны сердца приглушены, зафиксированы экстрасистолы, трехчленный ритм, *частота сердечных сокращений* (ЧСС) 76 в минуту, АД 110 и 70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Пальпировался плотный нижний край печени, селезенка выступала на 6 см из-под



Рис. 1. Пульсация и набухание вен шеи, усиливающееся на вдохе (симптом Куссмауля)

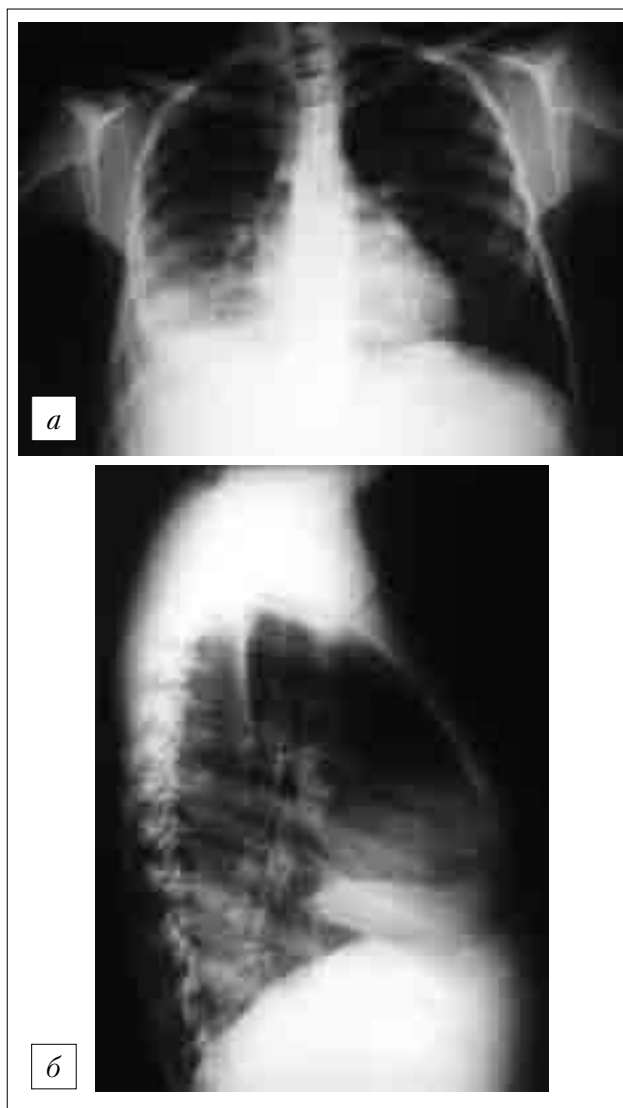


Рис. 2. Рентгенограммы органов грудной клетки: *а* — уровень жидкости до пятого межреберья, *б* — зона уплотнения паренхимы в нижней доле правого легкого

края реберной дуги слева. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

При рентгенографии органов грудной клетки выявлены зона уплотнения паренхимы в нижней доле правого легкого и уровень жидкости до пятого межреберья. Заключение: картина наиболее соответствует нижнедолевой полисегментарной пневмонии (?), правосторонний гидроторакс. В последующем выявленные изменения квалифицированы как хронический плеврит с плеврорцирозом (рис. 2 *а, б*).

На электрокардиограмме: вертикальное положение электрической оси сердца; нарушение внутрижелудочкового проведения по правой ножке пучка Гиса, изменения миокарда левого желудочка, более выраженные в переднеперегородочной области, ритм синусовый, ЧСС 78 в минуту (рис. 3).

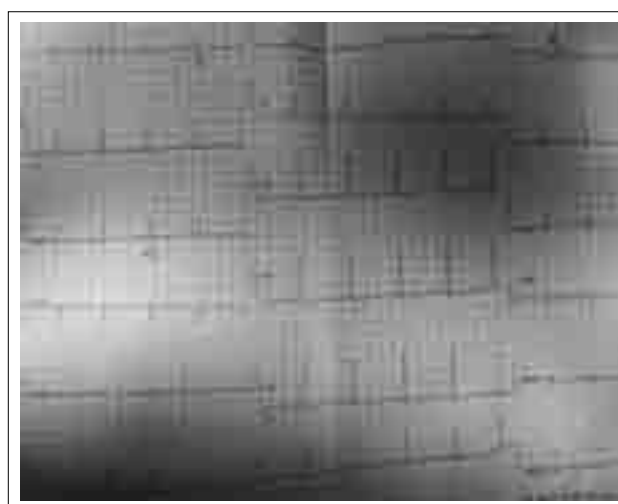


Рис. 3. На ЭКГ: вертикальное положение электрической оси сердца, нарушение внутрижелудочковой проводимости по правой ножке пучка Гиса, изменения миокарда левого желудочка, больше в переднеперегородочной области (TV2–V5 отриц., V6 — изолиния)

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости подтверждены симптомы цирроза печени — выраженные диффузные изменения с деформацией контуров, изменения структуры и сосудистого рисунка, признаки портальной гипертензии, расширение воротной вены. Обнаружены значительное увеличение и диффузные изменения селезенки, расширение и извитость селезеночной вены, избыточный сосудистый рисунок в воротах и внутри селезенки, снижение скорости кровотока в селезеночной вене, наличие спленогастральных и спленоренальных анастомозов, незначительный асцит. Выявлены отек стенок небольшого по размерам желчного пузыря, желудка, кишечника, диффузные изменения поджелудочной железы.

Кроме того, при проведении УЗИ обращено внимание на выраженную недостаточность кровообращения по большому кругу. Последнее выражалось в значительном увеличении печени, расширении нижней полой вены до 25–23 мм, отсутствии ее «спадения» на вдохе, расширении печеночных вен до 10–13 мм, их самопроизвольном контрастировании в В-режиме (что свидетельствовало о снижении в них скорости кровотока), а также в наличии турбулентного кровотока в печеночных венах в режиме цветового доплеровского картирования и измененного двухфазного кровотока в венах при доплеровском исследовании (рис. 4 *а, б, в*). Рекомендовано дообследование, проведение эхокардиографии.

При ЭхоКГ выявлено: уплотнение листков перикарда; дилатация предсердий, больше правого — объем 56 мл (N до 40 мл); меньше левого — объем 62 мл (N до 60 мл); парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, расширение

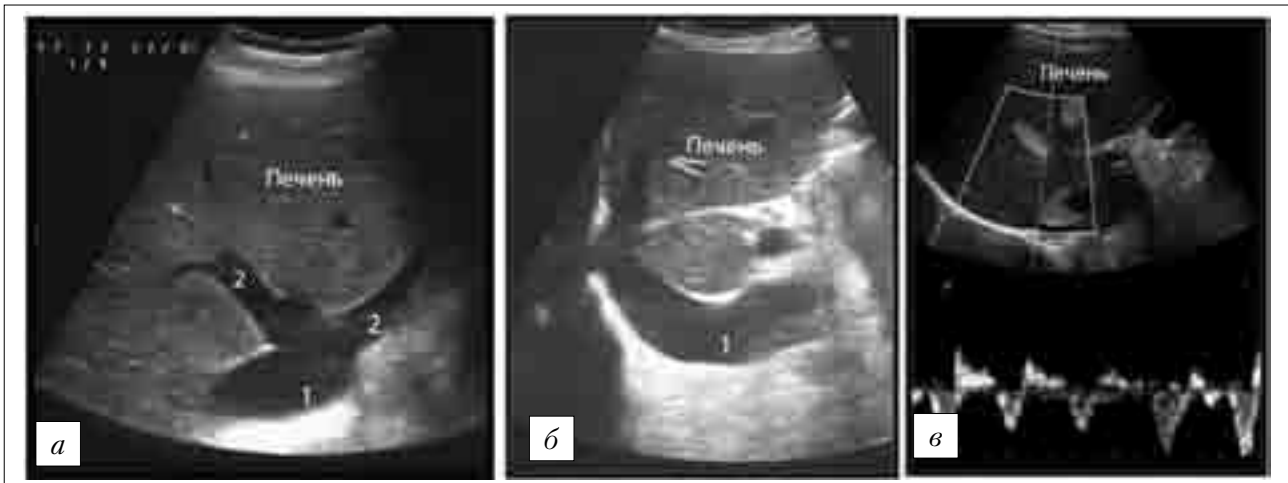


Рис. 4. Ультразвуковое исследование. Эхограммы печени: *а, б* — режим «Серая шкала» (1 — расширенная нижняя полая вена, 2 — расширенные печеночные вены), *в* — режим цветного доплеровского картирования (измененный, двухфазный характер кровотока в печеночных венах)

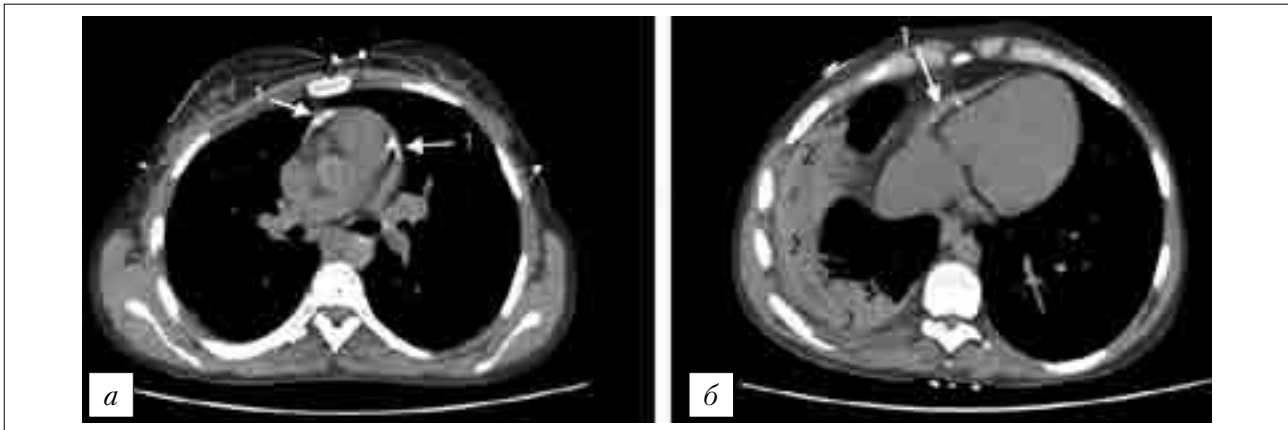


Рис. 5. Компьютерные томограммы органов грудной клетки: 1 — уплотнение листков перикарда и их кальциноз, 2 — поражение ткани правого легкого и утолщение листков плевры (*б*)

нижней полой вены (НПВ) и ограничение ее спадения на вдохе (до 30%). Клапаны не изменены. Диастолическая и систолическая функции левого желудочка не нарушены. Небольшое (допустимое) количество жидкости в полости перикарда по передней стенке.

При анализе клинической картины после консультации, проведенной академиком РАН В.Т. Ивашкиным, обращено внимание на признаки недостаточности кровообращения по большому кругу — набухание и пульсацию шейных вен, акроцианоз, расширение НПВ, печеночных вен, отсутствие их коллабироваия, гепатоспленомегалию, синдром уплотнения легочной ткани и скопление жидкости в правой плевральной полости. Предложено внести в дифференциальный диагноз, кроме прочего, констриктивный перикардит и впервые высказано предположение о туберкулезной этиологии процесса.

При компьютерной томографии органов грудной клетки выявлено уплотнение листков перикарда и их кальциноз, а также поражение ткани

правого легкого и утолщение листков плевры (рис. 5 *а, б*). Заключение: картина констриктивного перикардита, правостороннего гидроторакса, плевросклероза, инфильтративных изменений в нижней доле правого легкого (специфический процесс?).

При компьютерной томографии органов брюшной полости отмечены выраженные диффузные изменения печени, признаки портальной гипертензии, незначительный асцит, лимфаденопатия мезентериальных лимфоузлов (рис. 6 *а, б*).

Проведены кожно-туберкулиновые пробы, которые оказались положительными: реакция Манту — гиперемия 22 мм (N до 5 мм); диаскинтест — гиперемия 50 мм (N до 10 мм), папула 26 мм (резко положительная).

Полимеразная цепная реакция — исследование мокроты на *микобактерии туберкулеза* (МБТ) — отрицательная; иммуноферментное исследование крови на МБТ — результат отрицательный.

После консультации с фтизиатрами сформулирован следующий клинический диагноз: гене-

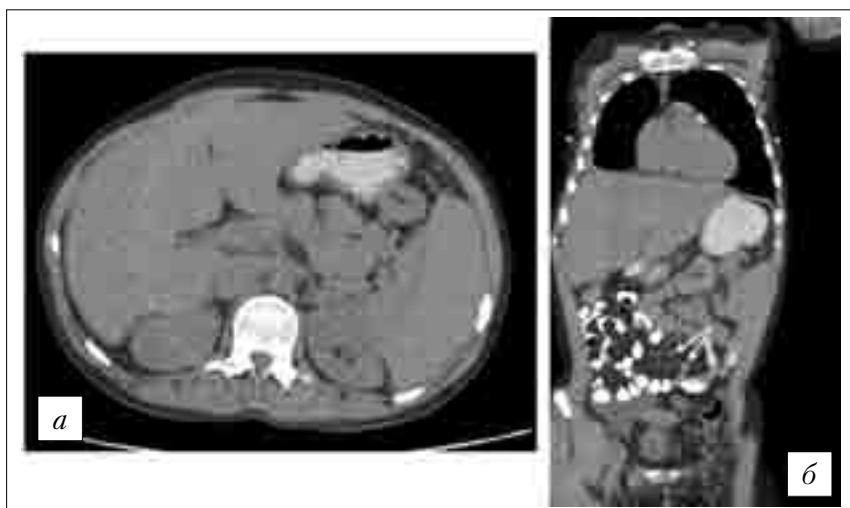


Рис. 6. Компьютерные томограммы органов брюшной полости: *а* — признаки гепатомегалии, спленомегалии, *б* — лимфоаденопатия мезентериальных лимфоузлов (стрелки)

рализованный туберкулез с поражением легких, сердца, перикарда, плевры, мезентериальных лимфоузлов, печени (?) — впервые выявленный. Хронический туберкулезный плеврит справа с плеврощирозом. Констриктивный перикардит с явлениями правожелудочковой недостаточности. Кардиальный фиброз печени (псевдоцирроз Пика). Смешанная портальная гипертензия (спленомегалия, расширение и извитость селезеночной вены, спленогастральные и спленоренальные анастомозы).

Кардиохирурги высказались за необходимость оперативного вмешательства по рассечению спаек перикарда: при констриктивном перикардите пери-

кардэктомия улучшает состояние у 90% больных. Однако в случаях специфической природы требуется предварительная терапия противотуберкулезными средствами.

Больная направлена в специализированное учреждение. В настоящее время фтизиатры воздерживаются от проведения специфической терапии в связи с отсутствием убедительных данных об активном туберкулезном процессе и наличии микобактерий в ткани легкого (по результатам дополнительного морфологического и бактериологического исследования).

Заключение

Особенностями данного наблюдения являются: необычные клинические проявления; длительное течение заболевания под маской цирроза печени; значительное распространение процесса с поражением многих органов; отсутствие типичной локализации туберкулезного процесса в верхушках легких.

В то же время подробный анализ клиники заболевания, объективных данных, а также использование комплекса визуальных и других методов исследования расширили возможности диагностики диссеминированного туберкулезного процесса.

Список литературы

1. Alimuddin Z., Raviglione M., Hafner R., C. Fordham von Reyn. Tuberculosis: review. Engl J Med 2013; 368:745-55.
2. Лемешко З.А., Григорьева Г.А., Любинская Н.П., Махов В.Н., Угрюмова Л.Н. Опыт применения ультразвукографии в диагностике гастроинтестинального туберкулеза. Клин мед 1985; 11:109-11.
2. Lemeshko Z.A., Grigor'yeva G.A., Lyubinskaya N.P., Makhov V.N., Ugryumova L.N. Application of ultrasonography in diagnostics of gastrointestinal tuberculosis. Klin med 1985; 11: 109-11.
3. Григорьева Г.А., Лемешко З.А., Любинская Н.П., Заводнов В.Я., Складская О.А. Современная диагностика туберкулеза пищеварительного тракта. Клин мед 1988; 2:89-94.
3. Grigor'yeva G.A., Lemeshko Z.A., Lyubinskaya N.P., Zavadnov V.Y.A., Sklyanskaya O.A. Modern diagnostics of tuberculosis of gut. Klin med 1988; 2:89-94.
4. Лемешко З.А., Рапопорт С.И., Хуцишвили М.Б., Лакшин А.А. Туберкулез желчного пузыря: клинико-инструментальная диагностика. Клин мед 2003; 81(4):70-2.
4. Lemeshko Z.A., Rapoport S.I., Khutsishvili M.B., Lakshin A.A. Gallbladder tuberculosis: clinical and instrumental diagnostics. Klin med 2003; 81(4):70-2.
5. Menzies D., Joshi R., Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11:593-605.
6. Trends in tuberculosis — United States, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011; 60:333-7. 3. Reported tuberculosis in the United States, 2006. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2007 (<http://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/surv2006/pdf/FullReport.pdf>).
7. Peto H.M., Pratt R.H., Harrington T.A., LoBue P. A., Armstrong L.R. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. Clin Infect Dis 2009; 49:1350-7.
8. Akgun Y. Intestinal and peritoneal tuberculosis. Changing trends over 10 years and a review of 80 patients. Canad J Surg 2005; 48:131-6.
9. Tshibwabwa-Tumba E., Mwaba P., Bogle-Taylor J., et al. Four year study of abdominal ultrasound in 900 Central African adults with AIDS referred for diagnostic imaging. Abdominal Imaging 2000; 25:290-6.
10. Falkner M.J., Reeve P. A., Locket S. The diagnosis of tuberculous ascites in a rural African community. Tubercle 1985; 66:55-9.
11. Menzies R.I., Alsen H., Fitzgerald J.M., et al. Tuberculous peritonitis in Lesotho. Tubercle 1986; 67:47-54.
12. Abro A., Siddiqui F.G., Akhtar S., Memon A.S. Spectrum of clinical presentation and surgical management of intestinal tuberculosis at tertiary care hospital. J Ayub Med Coll Abbottabad 2010; 22(3):96-9.
13. Sharma M.P., Bhatia V. Abdominal tuberculosis. Indian J Med Res 2004; 120(4):305-15.

Дисплазия эпителия слизистой оболочки желудка у больных хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом: все ли так однозначно?

Т.Л. Лапина¹, А.С. Тертычный¹, С.С. Пирогов², В.В. Соколов²,
И.М. Картавенко¹, Э.Р. Насретдинова¹, А.А. Параскевова¹, О.А. Сторонова¹,
О.С. Ляшенко¹, Е.Ю. Юрьева¹, А.С. Трухманов¹, В.Т. Ивашкин¹

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней и НИО инновационной терапии ГБОУ ВПО
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

Dysplasia of stomach epithelium at chronic *H. pylori*-associated gastritis: is everything quite so simple?

T.L. Lapina¹, A.S. Tertychny¹, S.S. Pirogov², V.V. Sokolov², I.M. Kartavenko¹,
E.R. Nasretidinova¹, A.A. Paraskevova¹, O.A. Storonova¹, O.S. Lyashenko¹, Ye.Yu. Yur'yeva¹,
A.S. Trukhmanov¹, V.T. Ivashkin¹

¹Chair of internal diseases propedeutics, Scientific and educational clinical center of innovative therapy,
State educational government-financed institution of higher professional education
«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Moscow, the Russian Federation

²Gertsen Moscow oncological research institute, branch Federal government-financed institution
«National Medical Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation,
Moscow, Russian Federation

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: lapinata@mail.ru; 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»

Lapina Tatyana L — MD, senior 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: lapinata@mail.ru; 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»

Пирогов Сергей Сергеевич — ведущий научный сотрудник МНИОИ им. П.А. Герцена, филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Pirogov Sergey S — leading research associate, Gertsen Moscow oncological research institute, branch Federal government-financed institution «National Medical Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation

Картавенко Илона Михайловна — научный сотрудник НИО Инновационной терапии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Kartavenko Ilona M — research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Насретдинова Эльмира Равильевна — соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Nasretidinova Elmira R — doctoral candidate, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Цель публикации. Разбор клинических наблюдений, которые демонстрируют дифференцированную тактику ведения больных хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом с гистологическим заключением о дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка.

Основные положения. Выявление дисплазии высокой степени (тяжелой дисплазии) опасно риском наличия раннего, инвазивного рака желудка или быстрым его развитием. В представленном клиническом наблюдении у мужчины 60 лет одновременно с дисплазией высокой степени эпителия слизистой оболочки желудка была обнаружена аденокарцинома с глубокой инвазией в подслизистый слой его стенки. Комплексное эндоскопическое исследование исключило возможность эндоскопического лечения и больному была проведена дистальная субтотальная резекция желудка с анастомозом по Ру и регионарной лимфодиссекцией D2.

При дисплазии низкой степени (слабой) рекомендуется проведение комплексного эндоскопического исследования с целью поиска локальных предраковых изменений слизистой оболочки желудка, а при исключении их наличия — назначения адекватной терапии. Так, в представленном клиническом наблюдении эрадикационная терапия *H. pylori* у больной 45 лет привела к исчезновению изменений, подозрительных в отношении дисплазии эпителия.

Термин «неопределенная дисплазия» применяется для характеристики атипичных изменений, которые могут быть охарактеризованы как предраковые или носить реактивный характер. Это предварительный диагноз, который требует проведения уточняющего эндоскопического исследования с прицельной биопсией и повторным гистологическим заключением.

Заключение. Прогноз и тактика ведения пациента с гистологическим заключением о дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка должны определяться на основании результатов комплексного мультимодального эндоскопического исследования с прицельной биопсией.

Ключевые слова: дисплазия, конфокальная эндомикроскопия, атрофический гастрит, *H. pylori*.

The aim of publication. Analysis of clinical cases demonstrating differentiated management approach at chronic *H. pylori*-associated gastritis with stomach epithelium dysplasia.

Key points. Detection of high grade (severe) dysplasia is associated to high risk of early, invasive stomach cancer or its rapid development. In presented clinical case adenocarcinoma has been found in 60 year-old male patient with deep submucosa invasion simultaneously with high grade dysplasia. According to comprehensive endoscopic investigation endoscopic treatment option was considered impossible and patient underwent distal subtotal stomach resection with Roux-en-Y anastomosis and D2 regional lymph node dissection.

At low grade (mild) dysplasia complex endoscopic investigation is recommended to identify local premalignant lesions of the stomach mucosa, and at ruling them out — to determine adequate therapy. So, in presented clinical case *H. pylori* eradication therapy in 45-year old patient has led to disappearance of changes suspicious to epithelial dysplasia.

The term «indefinite for dysplasia» is applied to atypical changes which can be characterized as of premalignant or reactive nature. It is provisional conclusion which requires specifying endoscopy with guided biopsy and repeated histological conclusion.

Conclusion. Prognosis and management approach in the cases with histological conclusion of stomach epithelium dysplasia should be determined according to comprehensive multimodal endoscopic investigation with guided biopsy.

Key words: dysplasia, confocal endomicroscopy, atrophic gastritis, *H. pylori*.

Практической основой профилактики рака желудка служит адекватная тактика ведения пациентов с чрезвычайно широко распространенным заболеванием — хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Такой подход включает своевременную терапию по устранению *H. pylori*, с одной стороны, и своевременную диагностику предраковых изменений слизистой оболочки (СО) желудка, с другой [1]. Идеологической основой канцерпревенции служит концепция каскада патологических изменений слизистой желудка, принадлежащая Р. Correa (1988): это серия последовательных патологических состояний, которые приводят к развитию

аденокарциномы кишечного типа. Начало этой «цепочки» дает воспаление слизистой оболочки желудка, запускаемое *H. pylori*, т. е. хронический гастрит; в дальнейшем атрофический гастрит и кишечная метаплазия эпителия создают условия для формирования диспластических изменений — практически облигатного предракового состояния [2, 3].

Дисплазия (или интраэпителиальная неоплазия) — термин, который определяет структурные и клеточные изменения эпителия, служащие промежуточной ступенью между отсутствием неоплазии и инвазивной аденокарциномой [3]. Так, в когортном исследовании, которое включало

92250 человек с предраковыми изменениями СО желудка при включении в группу наблюдения, рак желудка был диагностирован соответственно через 1 год, 5 и 10 лет у 0,3, 0,6 и 0,8% пациентов с атрофическим гастритом, у 0,7, 1,2 и 1,8% — с кишечной метаплазией эпителия, у 2,1, 3,1 и 3,9% — со слабой дисплазией эпителия и у 24,9, 29,5 и 32,7% больных с тяжелой (высокой степени) дисплазией [4].

Согласно наиболее современной классификации ВОЗ, используются следующие диагностические категории: 1) отсутствие интраэпителиальной неоплазии/дисплазии, 2) неопределенная интраэпителиальная неоплазия/дисплазия, 3) интраэпителиальная неоплазия/дисплазия низкой степени, 4) интраэпителиальная неоплазия/дисплазия высокой степени, 5) внутрислизистая инвазивная неоплазия/внутрислизистая карцинома [5].

Таким образом, дисплазия эпителия слизистой оболочки желудка — серьезное гистологическое заключение, которое требует немедленных действий со стороны врача любого профиля — терапевта, гастроэнтеролога, хирурга. К сожалению, надо признать, что в практике алгоритм действий при дисплазии эпителия СО желудка врачу зачастую не до конца ясен. Это связано со сложностью самого понятия дисплазии, непостоянством ее диагностикой и с отсутствием организационной цепочки, которая связывала бы терапевта со специализированным эндоскопическим кабинетом или отделением.

Целью настоящей публикации служит разбор клинических наблюдений, которые демонстрируют дифференцированную тактику ведения больных хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом с гистологическим заключением о дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка.

Клиническое наблюдение № 1. Пациент Х. 60 лет поступил в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» с жалобами на ноющие боли и чувство тяжести в эпигастрии, иногда усиливающиеся после приема пищи. Боль и чувство тяжести в области эпигастрия после еды впервые отметил в ноябре 2012 г. Обратился в поликлинику по месту жительства, где была выполнена стандартная *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС), при которой в препилорическом отделе желудка выявлены язва размером 1,2×0,6 см, множественные геморрагии. При гистологическом исследовании биоптата из краев язвенного дефекта отмечены «гиперплазия и формирующаяся тубулярная аденома». Быстрый уреазный тест для диагностики *H. pylori* — положительный.

Пациент был госпитализирован в городскую клиническую больницу, где проведена стандартная тройная эрадикационная терапия, а затем выполнено долечивание ингибитором *протонной*

помпы (ИПП). В декабре 2012 г. проведена контрольная стандартная ЭГДС — на месте язвенного дефекта обнаружен постязвенный рубец. Повторная биопсия не выполнялась.

В дальнейшем несколько месяцев пациент чувствовал себя хорошо, однако в мае 2013 г. боль, чувство тяжести в эпигастрии возобновились, в связи с чем была проведена очередная стандартная ЭГДС, при которой в препилорическом отделе вновь выявлен язвенный дефект размером 0,2×0,3 см. По данным гистологического заключения, в биоптате из краев язвы — «картина атрофического гастрита с неполной кишечной метаплазией, фокусами умеренной и тяжелой дисплазии». Пациент обратился в поликлиническое отделение Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, где ему в связи с найденными изменениями была рекомендована консультация онколога. Так как из районного онкологического диспансера была предоставлена справка с рекомендацией наблюдения в терапевтическом стационаре, больной был госпитализирован в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко для определения тактики дальнейшего ведения.

Из вредных привычек следует отметить курение с 24 до 44 лет по две пачки сигарет каждый день; в течение последних 16 лет не курит. Употребление алкоголя отрицает. Семейный анамнез без особенностей.

При поступлении состояние удовлетворительное. Рост 173 см, масса тела 94 кг, *индекс массы тела* (ИМТ) 31,4 кг/м². Кожные покровы чистые. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные. АД 130/80 мм рт. ст. Пульс 74 в минуту. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии. Отеков нет.

Предварительный диагноз сформулирован как «язвенная болезнь желудка в стадии обострения». Основной задачей при госпитализации данного пациента были эндоскопическое исследование с гистологической оценкой состояния «язвенного дефекта» и дифференциальный диагноз с новообразованием желудка.

В общем анализе крови (04.06.2013): Нб 158 г/л, эритроциты $5,26 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 46,4%, цветовой показатель 0,9, лейкоциты $6,22 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 66,8%, лимфоциты 23,5%, моноциты 5,3%, эозинофилы 0,9%, базофилы 0,4%, тромбоциты 202×10^9 /л. В биохимическом анализе крови (04.06.2013): железо 16,3 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 68 ЕД/л, *аспартатаминотрансфераза* (АсАТ) 46 ЕД/л, *аланинаминотрансфераза* (АлАТ) 72 ЕД/л, общий белок 72 г/л, альбумин 40 г/л, креатинин 1,2 мг/дл, глюкоза 5,49 ммоль/л, общий билирубин 13,7 мкмоль/л, калий 4,8 ммоль/л, натрий

143 ммоль/л, амилаза 66,6 ЕД/л. В общем анализе мочи без отклонений от нормы. В анализе крови бензидиновая проба отрицательная.

Сывороточные показатели свидетельствовали о неблагоприятном состоянии слизистой оболочки желудка. Уровень пепсиногена I составил 14 мкг/л (N 30–160), пепсиногена II — 5 мкг/л (N 3–15), соотношение пепсиноген I к пепсиногену II — 2,8 (N 3–20), что говорит об атрофии СО тела желудка. Уровень базального гастрин-17 был также снижен до 4 пмоль/л (N <7) — признак атрофии антрального отдела. Сохранились антитела к *H. pylori* — 32 ЕД (<30 — отрицательный результат, ≥30 — положительный), что возможно и после успешно проведенной эрадикационной терапии. Таким образом, серологические маркёры атрофии тела желудка и антрального отдела были характерны для высокого риска наличия или развития рака [6–8].

При УЗИ органов брюшной полости было отмечено увеличение печени за счет правой доли (146 мм), левая доля 66 мм, контуры ровные, паренхима повышенной эхогенности, неоднородная. Эти изменения наряду с умеренным повышением активности аминотрансфераз были расценены нами как признаки неалкогольной жировой болезни. Воротная вена 9 мм. Желчный пузырь 51×29 мм, с перегибом в теле, стенки плотные, просвет неоднородный. Поджелудочная железа имела размеры 24×16×22 мм, контуры неровные, паренхима гиперэхогенная. Вирсунгов проток не расширен. В паренхиме левой почки у нижнего полюса две нечеткие кистозные структуры 16 и 15 мм.

При стандартной ЭГДС (04.06.2013) СО желудка неравномерно гиперемирована, очагово истончена. В антральном отделе слизистая оболочка умеренно отечна, в препилорическом отделе по передней стенке на вершине полиповидной складки визуализирован неглубокий язвенный дефект до 0,3–0,4 см с налетом фибрина, при проведении биопсии ткань фрагментируется и кровоточит. Было сделано заключение об изъязвлении препилорического отдела, требующем морфологической оценки. В биоптатах СО антрального отдела желудка выявлены гиперплазия фовеолярного эпителия, участки кишечной метаплазии и множественные очаги тяжелой (высокой степени) дисплазии (рис 1 а, б). Достоверных признаков инвазивного роста аденокарциномы в присланном материале не обнаружено, но при наличии дисплазии высокой степени полностью исключить этого было нельзя.

В связи с выявленными при гистологическом исследовании участками тяжелой дисплазии пациент был направлен в МНИОИ им. П.А. Герцена для проведения комплексного эндоскопического исследования желудка. По данным осмотра в белом свете с высоким разрешением (WLI-HD),

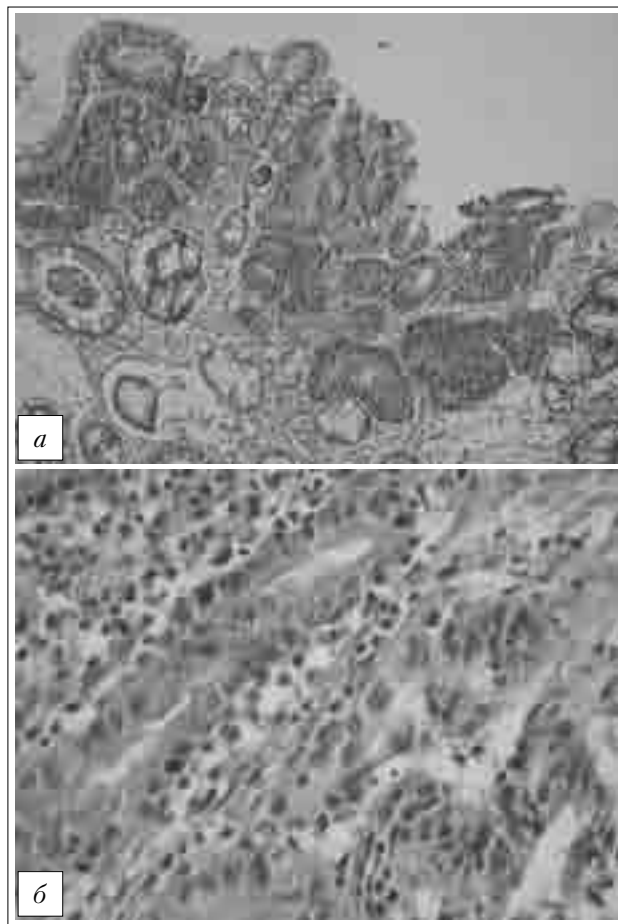


Рис. 1. Клиническое наблюдение № 1
Гистологическое исследование биоптатов из краев изъязвления: а — окраска гематоксилином и эозином, ×100; б — окраска гематоксилином и эозином, ×400

проведенного 20.06.2013 г., в антральном отделе желудка по малой кривизне и передней стенке визуализирована незначительно возвышающаяся опухоль со втяжением и плоским изъязвлением в центре, размером до 3 см (рис. 2 а). При осмотре в узкоспектральном режиме с высоким разрешением (NBI HD) обнаружено, что по краям опухоли имеется нерегулярная архитектура ямок слизистой оболочки, что может характеризовать диспластические изменения эпителия. В центре образования архитектура вообще отсутствует, что чаще всего говорит о наличии аденокарциномы (рис. 2 б). Образование умеренно подтягивается биопсийными щипцами, отмечаются фрагментация ткани и повышенная кровоточивость.

При эндосконографическом исследовании данной зоны с частотой 20 МГц (20.06.2013) установлено, что опухоль исходит из слизистой оболочки, в центре (в зоне втяжения и изъязвления) распространяется на подслизистый слой практически на всю его толщину. Также отмечено наличие гиперэхогенных рубцовых изменений подслизистого слоя в зоне опухоли. Увеличенных парагастраль-

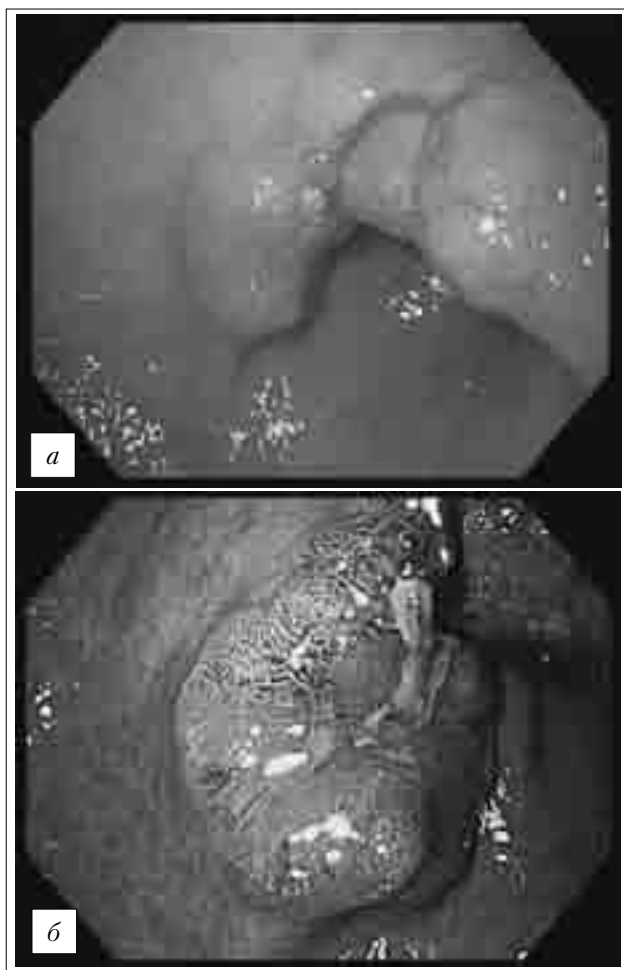


Рис. 2. Клиническое наблюдение № 1
Эндоскопическое исследование. Изъязвленная опухоль в антральном отделе желудка: *a* — эндоскопия высокого разрешения в белом свете (WLI-HD); *б* — узкоспектральная эндоскопия высокого разрешения (NBI HD)

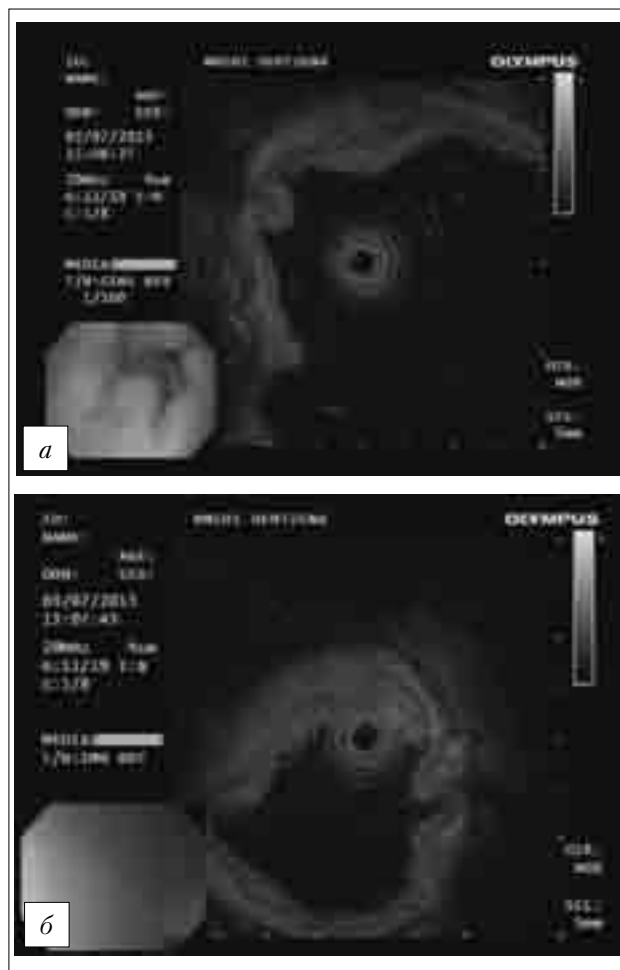


Рис. 3. Клиническое наблюдение № 1
Эндосонографическое исследование с частотой 20 МГц: *a* — опухоль исходит из слизистой оболочки желудка; *б* — инвазия опухоли практически на всю толщину подслизистого слоя (SM_{2-3})

ных лимфатических узлов не выявлено (рис. 3).

Больному была проведена конфокальная эндомикроскопия (22.06.2013), которая позволяет в режиме реального времени рассмотреть и оценить тканевую и клеточную структуру СО желудка с увеличением до 1000 раз. При выполнении данного исследования пациенту внутривенно вводят специальный флуорофор — флуоресцеин натрия, который в течение 1 минуты накапливается в сосудистом русле, в том числе в капиллярах слизистой желудка. В дальнейшем при освещении ее лазером с длиной волны 488 нм (встроенном в эндоскоп или в виде датчика, вводимого в инструментальный канал) регистрируется ответная флуоресценция различных тканевых и клеточных структур слизистой оболочки и на ее основании процессором эндомикроскопической системы формируется изображение, сходное с традиционным гистологическим.

При эндомикроскопическом сканировании опухоли было выявлено, что на отдельных участках

ядра клеток увеличены, форма их изменена, ядерно-цитоплазматическое отношение увеличено, отмечается потеря полярности клеток — это признаки тяжелой дисплазии эпителия. В отдельных зонах сосочки разрушены и визуализируются кластеры плотно лежащих увеличенных деформированных ядер клеток с наличием псевдомногогорядности эпителия — признаки инвазивного роста аденокарциномы (рис. 4). Была выполнена прицельная биопсия.

Таким образом, эндоскопическая, эндомикроскопическая и эндосонографическая картина соответствовала раку антрального отдела желудка типа ПА + С (тяжелой дисплазии эпителия с фокусами высокодифференцированной аденокарциномы) с глубокой подслизистой опухолевой инвазией (SM_{2-3}) на фоне рубцовых изменений стенки антрального отдела желудка, смешанного рефлюкс-гастрита с распространенной кишечной метаплазией эпителия. По результатам прицельной биопсии выявленное образование расценено

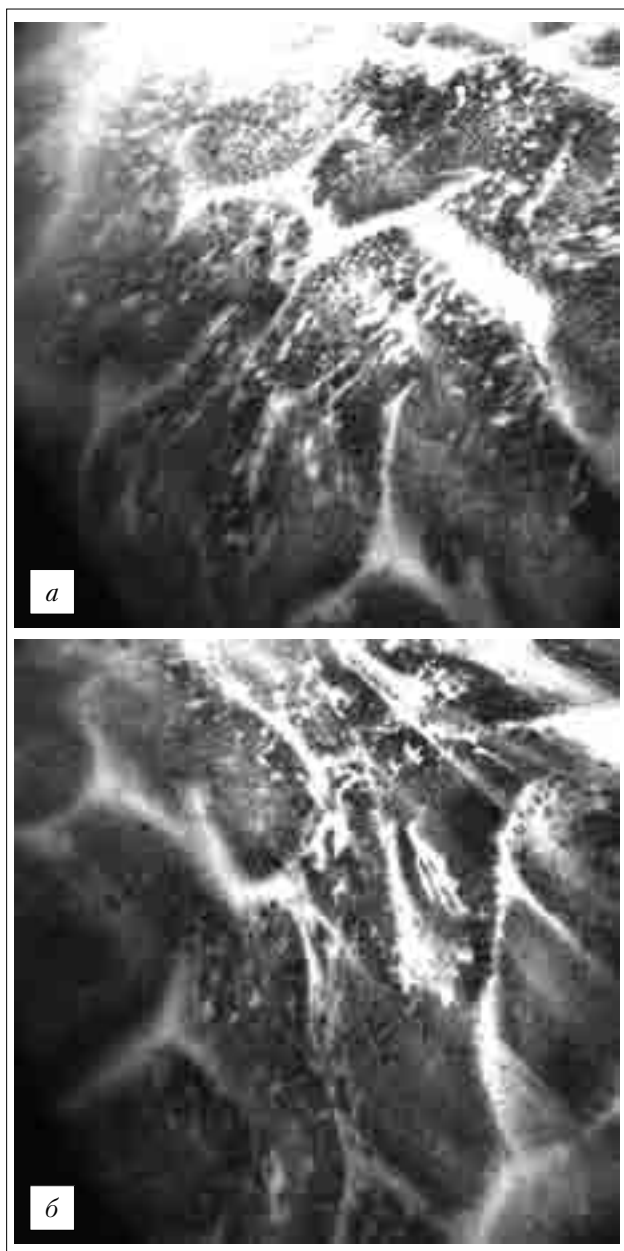


Рис. 4. Клиническое наблюдение № 1
Конфокальная лазерная эндомикроскопия $\times 1000$:
а — тяжелая дисплазия эпителия; б) фокус высокодифференцированной аденокарциномы

морфологами МНИОИ им. П.А. Герцена как аденома с умеренной, тяжелой дисплазией эпителия и фокусами высокодифференцированной аденокарциномы.

С учетом глубокой подслизистой инвазии опухоли, наличия рубцовых изменений стенки желудка в данной зоне от эндоскопического лечения решено отказаться. 25.07.2013 г. больному выполнена дистальная субтотальная резекция желудка с анастомозом по Ру (формирование инвагинационного эзофаго-энтероанастомоза с отключенной по Ру петель тощей кишки) и регионарной лимфодиссекцией D2 (удаление как парагастральных,

так и регионарных лимфатических коллекторов второго этапа метастазирования (N2), расположенных по ходу артериальных ветвей чревного ствола). Выпота, диссеминации, метастазов в печени и парааортальных лимфатических узлах обнаружено не было. По данным исследования удаленного препарата, опухоль была представлена умереннодифференцированной тубулярной аденокарциномой с очаговой инвазией в подслизистый слой стенки желудка на фоне выраженной кишечной метаплазии эпителия. В проксимальном и дистальном краях резекции опухолевого роста не выявлено, парагастральные лимфатические узлы также не поражены. Заключительный диагноз: рак антрального отдела желудка, IA стадия, pT 1pN0M0. Дополнительного лечения при такой стадии опухолевого процесса не требуется, больной выписан под наблюдение районного онколога. К настоящему времени чувствует себя удовлетворительно.

Это клиническое наблюдение еще раз подчеркивает тот угрожающий характер, который имеет диагноз дисплазии эпителия в морфологическом заключении по итогам исследования биоптатов слизистой оболочки желудка. Выжидательная тактика в такой ситуации не допустима. Следует направить пациента на специализированное эндоскопическое обследование с применением новейших методик, которые позволят оценить наличие или отсутствие дисплазии и аденокарциномы, решить вопрос о выборе эндоскопической или хирургической (как в представленном клиническом наблюдении) тактики лечения.

Клиническое наблюдение № 2. Пациентка Х. 45 лет поступила в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на горечь во рту и отрыжку воздухом. В течение 15 лет периодически беспокоили ноющие боли в эпигастрии и правом подреберье. К врачу не обращалась, не лечилась. В марте 2008 г. была выполнена операция по поводу миомы матки — надрывагалищная ампутация матки без придатков, иссечение эндометриоидного инфильтрата ректовагинальной клетчатки. В послеоперационный период проводилось лечение пероральными препаратами железа и *нестероидными противовоспалительными средствами* (НПВС) в течение 2 нед.

В августе 2008 г. пациентка отметила появление постоянной ноющей боли в эпигастрии. При стандартной ЭГДС, выполненной амбулаторно 10.09.2008 г., впервые выявлены две язвы 0,5 и 1,0 см на передней и задней стенках тела желудка. По данным биопсии из краев язв, диагностирован хронический атрофический высокоактивный фундальный гастрит с тонкокишечной метаплазией эпителия пилорических желез и очаговой дисплазией эпителия слабой степени.

Вероятнее всего, оперативное вмешательство на органах малого таза и последующий прием НПВС и препаратов железа послужили провоцирующими факторами возникновения двух язв в желудке. В крови был определен высокий титр антител (IgG) к *H. pylori*.

Амбулаторно была проведена стандартная тройная эрадикационная терапия. Боль в эпигастрии практически исчезла, но уже в октябре 2008 г. вновь возобновилась, усиливалась после еды. Во время очередной стандартной ЭГДС выявлены язва средней трети желудка 0,3 см, постязвенный рубец на месте второй, ранее определявшейся, язвы, гастрит с очаговой атрофией и наличием очагов кишечной метаплазии. Проводилось лечение ингибитором протонной помпы. При контрольной ЭГДС язва тела желудка зарубцевалась. При гистологическом исследовании взятого из рубца биопсийного материала (три фрагмента слизистой оболочки желудка) — явления умеренно-выраженного хронического атрофического гастрита с минимальными признаками активности, отмечается разрастание волокнистой соединительной ткани между железами, наличие кишечной метаплазии эпителия.

До 2011 г. пациентка чувствовала себя хорошо и к врачу не обращалась. С апреля 2011 г. вновь появилась боль в эпигастрии и правом подреберье. Заключение стандартной ЭГДС (19.05.2011): очаговый гиперпластический гастрит с эрозиями в средней трети тела желудка, требующий морфологической оценки. По данным гистологического исследования установлено: фундальные железы обычного строения, покровно-ямочный эпителий с явлениями умеренной гиперплазии, на уровне валиков в собственной пластинке слизистой оболочки незначительный лимфоплазмочитарный инфильтрат — картина слабо выраженного неактивного поверхностного гастрита с умеренной гиперплазией покровно-ямочного эпителия. Проводилась терапия омепразолом. При контрольной ЭГДС (02.06.2011) эрозии средней трети тела желудка эпителизировались. До начала 2014 г. чувствовала себя хорошо. В феврале 2014 г. самочувствие ухудшилось, появились боли ноющего характера в эпигастриальной области после еды, иногда в правом подреберье. Амбулаторно в течение 10 дней принимала ранитидин 150 мг 2 раза в сутки с положительным эффектом, но при отмене препарата боль возобновилась. 12.05.2014 г. госпитализирована в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

При поступлении состояние удовлетворительное. Рост 170 см, масса тела 64 кг, ИМТ 22 кг/м². Вредные привычки отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственный анамнез: мать пациентки, 68 лет, страдает желчнокаменной болезнью. Кожные покровы чистые, умеренно

влажные. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Над легкими дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Сердечные тоны ясные, ритмичные. АД 110/70 мм рт. ст. Пульс 70 ударов в минуту. Живот болезненный в эпигастриальной области. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Таким образом, к нам поступила женщина средних лет с язвами тела желудка в анамнезе, спровоцированными, вероятно, обширным оперативным вмешательством на органах малого таза и последующим приемом НПВС и препаратов железа. С 2008 г. при неоднократном проведении ЭГДС эндоскопическая картина (впервые выявленные язвы тела желудка, эрозивный гастрит, гиперплазия слизистой оболочки, «приподнятый участок слизистой» антрального отдела) вызывала опасения и требовала проведения морфологического исследования биоптатов. В связи с применением ИПП контрольное обследование на *H. pylori* после эрадикационной терапии было малоинформативным или невозможным в 2008 и 2011 гг. В результате основными задачами при госпитализации были эндоскопическое исследование и гистологическая оценка слизистой оболочки желудка и установление эффективности эрадикации *H. pylori*, проведенной в 2008 г.

В ходе обследования получены следующие данные. В общем анализе крови: Нb 131 г/л, эритроциты $4,5 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,87, лейкоциты $4,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 47,2%, лимфоциты 38,5%, моноциты 9,1%, эозинофилы 2,5%, базофилы 0,7%, тромбоциты 247×10^9 /л, СОЭ 17 мм/ч. В биохимическом анализе крови: АсАТ 23 ЕД/л, АлАТ 16 ЕД/л, щелочная фосфатаза 101 ЕД/л, гамма-глутамилтранспептидаза 9,0 ЕД/л, амилаза 39,0 ед/л, глюкоза 5,7 ммоль/л, общий белок 73,0 г/л, альбумин 43,0 г/л, креатинин 0,8 мг/дл, общий билирубин 14,2 мг/дл, прямой билирубин 3,8 мг/дл, натрий 147 мэкв/л, калий 4,8 мэкв/л, железо 19,9 ммоль/л. В общем анализе мочи без отклонений от нормы. В анализе кала бензидиновая проба отрицательная.

При УЗИ органов брюшной полости: левая доля печени 55/103 мм, правая доля 108/140 мм, контуры ровные, паренхима средней эхогенности, портальные тракты подчеркнуты, воротная вена 8,7 мм. Желчный пузырь 91×30 мм, с перегибами и перетяжками в верхней трети, стенки уплотнены, не утолщены, желчь с небольшим количеством осадка и взвеси, холедох не расширен. В желудке и двенадцатиперстной кишке натощак наличие содержимого, отмечается дуоденогастральный рефлюкс. Поджелудочная железа 27×14×27 мм, контуры ровные, паренхима средней эхогенности, достаточно однородная, вирсунгов проток не расширен. Селезенка 95×32 мм, контуры ровные, паренхима однородная, у нижнего полюса добавочная долька 13 мм, селезеночная вена 4,2 мм.

Результаты стандартной ЭГДС (12.05.2014): пищевод проходим, просвет не изменен, слизистая гиперемирована, незначительно отечна в дистальном отделе. Кардия плотно не смыкается, видна небольшая грыжевая полость. Желудок содержит умеренное количество секрета с примесью желчи. Складки слизистой рельефные, невысокие, расположены продольно. В антральном отделе слизистая неравномерно гиперемирована, рыхлая. Угол желудка не изменен. Ближе к привратнику, по малой кривизне приподнятый участок слизистой оболочки неправильной формы 0,7×1,2 см, плотный, не смещаемый, слизистая визуально идентична окружающей. Привратник свободно проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована, слизистая оболочка диффузно умеренно гиперемирована, рыхлая, складки формируют типичный просвет. Выполнена биопсия. Быстрый уреазный тест с биоптатом антрального отдела положительный.

При гистологическом исследовании биоптатов из подозрительного участка антрального отдела выявлены признаки эрозивного хронического гастрита высокой степени активности с фовеолярной гиперплазией, очаговой дисплазией покровно-ямочного эпителия низкой степени, очаговой кишечной метаплазией (рис. 5 а, б).

Так как при гистологическом исследовании выявлена дисплазия эпителия СО антрального отдела желудка, больная была направлена на комплексное эндоскопическое исследование в МНИОИ им. П.А. Герцена. Согласно полученным данным, в теле желудка видны утолщенные складки, при исследовании в белом свете и в режиме узкоспектральной эндоскопии с оптическим увеличением в 150 раз (NBI-ZOOM) имеет место выраженная гиперплазия слизистой, которая носит мозаичный характер, с типами архитектоники ямок I и II по классификации Kimura–Takemoto, на фоне воспаления слизистой определяется очаговая кишечная метаплазия в теле и антральном отделе желудка (рис. 6 а, б, в). Сделано заключение о том, что эндоскопическая картина в желудке соответствует хроническому активному гастриту с выраженной реактивной гиперплазией слизистой оболочки, очаговой атрофией в антральном отделе — вероятнее всего геликобактерной природы.

При конфокальной лазерной эндомикроскопии выявлены наличие утолщенных плотно лежащих валиков слизистой оболочки, выраженная лимфоплазмоцитарная, в частности макрофагальная, инфильтрация, на отдельных участках между эпителиоцитами выстилки визуализируются темные бокаловидные клетки (рис. 7 а, б).

В итоге, по данным комплексного эндоскопического исследования, сделано заключение о хроническом гастрите в фазе стихающего обострения — с реактивной гиперплазией, очаговой атрофией

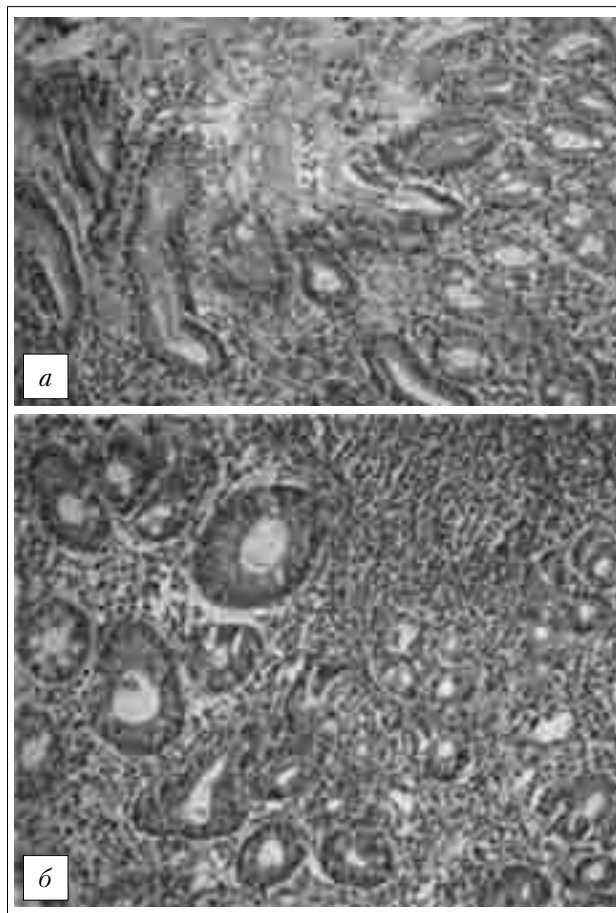


Рис. 5. Клиническое наблюдение № 2
Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка: а — хронический гастрит с умеренной активностью и фокусом кишечной метаплазии, окраска гематоксилином и эозином, ×100; б — лимфоидный фолликул как признак геликобактерного гастрита, гиперхромия ядер клеток, феномен псевдомногорядности, близкое расположение желез по типу «спина к спине» как признаки дисплазии эпителия, окраска гематоксилином и эозином, ×100

слизистой оболочки, единичными очагами кишечной метаплазии эпителия и зонами контаминации *H. pylori*.

Гистологическим исследованием биоптата СО нижней трети тела желудка подтверждены очаговая гиперплазия покровного эпителия и желез, кишечная метаплазия, воспалительная инфильтрация. При цитологическом исследовании биоптата из этой области выявлена пролиферация покровно-ямочного эпителия, лимфоидная инфильтрация, признаков клеточной атипии не найдено.

H. pylori с помощью цитологического метода не был обнаружен, что однако не давало оснований для сомнения в его наличии у данной пациентки. Нам удалось доказать, что попытка эрадикационной терапии в 2008 г., к сожалению, не привела к уничтожению инфекции. Об

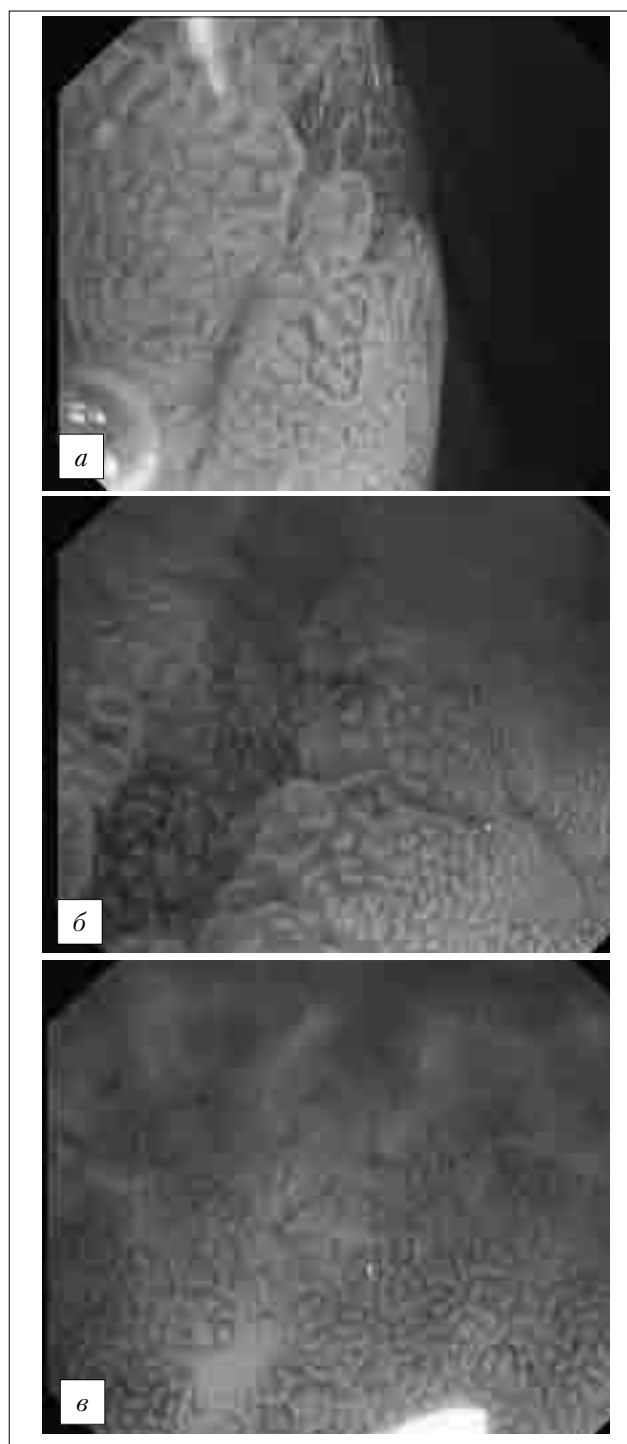


Рис. 6. Клиническое наблюдение № 2
Узкоспектральная (NBI) эндоскопия с оптическим увеличением в 150 раз: *а* — выраженная гиперплазия слизистой оболочки мозаичного характера в нижней трети тела желудка, II тип архитектоники ямок по классификации Kimura–Takemoto — признак контаминации *H. pylori*; *б* — I тип архитектоники ямок по классификации Kimura–Takemoto — признак контаминации *H. pylori*, по краям villous тип архитектоники ямок — очаговая кишечная метаплазия в нижней трети тела желудка; *в* — атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка — зоны с отсутствием капиллярного и ямочного рисунка

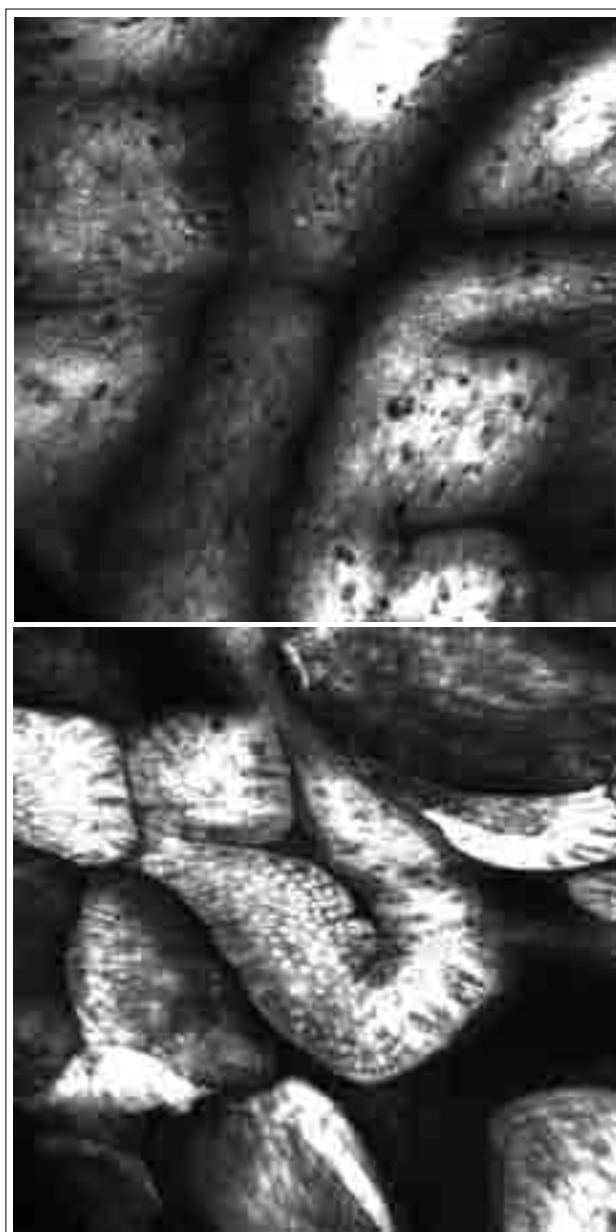


Рис. 7. Клиническое наблюдение № 2
Конфокальная лазерная эндомикроскопия, $\times 1000$: *а* — реактивная гиперплазия, воспаление слизистой оболочки в нижней трети тела желудка (утолщенные плотно лежащие валики слизистой оболочки, выраженная лимфоплазмоцитарная, в частности макрофагальная, инфильтрация); *б* — фокусы кишечной метаплазии эпителия (темные бокаловидные клетки между удлинёнными эпителиоцитами кишечного типа)

этом свидетельствуют положительный быстрый уреазный тест (май 2014 г.), а также сам факт выявления активного воспалительного процесса в СО желудка при гистологическом исследовании и признаки воспаления при узкоспектральной эндоскопии с оптическим увеличением и конфокальной лазерной эндомикроскопии. Именно персистенция *H. pylori* поддерживала воспаление в слизистой желудка. Реакцией на это хроническое воспаление

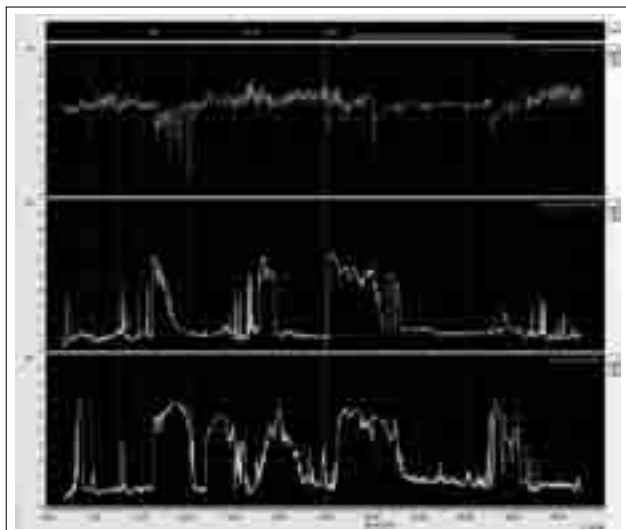


Рис. 8. Клиническое наблюдение № 2
24-часовое мониторирование pH в пищеводе
и желудке

стала гиперплазия эпителия, которая в течение ряда лет обнаруживалась при проведении ЭГДС.

В представленном клиническом наблюдении выявленная дисплазия имела неопределенный характер. Термин «неопределенная дисплазия» применяется для обозначения атипичных изменений, которые сразу однозначно сложно дифференцировать — они могут носить реактивный характер или быть вызваны «истинной» дисплазией. В настоящем клиническом наблюдении «неопределенная дисплазия» в реальности была низкой степени (слабой) и носила реактивный характер.

Таким образом, принципиальное значение для тактики ведения пациентки стало назначение эрадикационного курса против инфекции *H. pylori*. В качестве второй линии была выбрана последовательная терапия, усиленная висмутом трикалия дицитратом. На протяжении 5 дней проведено лечение эзомепразолом (Эманера®) 20 мг в сочетании с амоксициллином 1000 мг 2 раза в сутки, далее в течение 5 дней эзомепразолом 20 мг в сочетании с кларитромицином (Фромилид®) 500 мг и метронидазолом 500 мг 2 раза в сутки. В течение 10-дневного курса эрадикации висмут трикалия дицитрат назначали в дозе 240 мг 2 раза в сутки, лечение им было продолжено и по окончании последовательной терапии еще три недели.

Подбор лекарственных препаратов для многокомпонентной схемы эрадикационной терапии имеет принципиальное значение для ее эффективности и безопасности. Например, такой ИПП, как эзомепразол, представленный на отечественном фармацевтическом рынке препаратом Эманера®, отличается высокой активностью в составе эрадикационных схем. По итогам мета-анализа 35 исследований, включавших 5998 больных, с помощью схем на основе эзомепразола удалось добиться эрадикации *H. pylori* в 82,3% случаев по срав-

нению со схемами на основе более ранних ИПП, например омепразола (77,6%). Отношение шансов для режимов антигеликобактерной терапии на основе эзомепразола составило 1,32 (доверительный интервал 1,01–1,73), а число больных, которых необходимо лечить (NNT) — 21 [9].

Эзомепразол, созданный благодаря технологии стереоселективного синтеза как моноизомер (левый оптический изомер), обладает большей биодоступностью по сравнению с омепразолом. Это реализуется как надежный антисекреторный эффект, который не зависит от генетических особенностей пациента, что обеспечивает высокий процент эрадикации инфекции *H. pylori*.

Курс висмута трикалия дицитрата после окончания эрадикационной терапии продлен согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых [1, 10] для реализации цитопротективного эффекта солей висмута, в том числе для защиты клеток в генеративной зоне слизистой оболочки желудка [11].

Пациентка была приглашена в Клинику в сентябре 2014 г. Для определения прогноза, а также риска развития у этой больной хронического гастрита как предракового заболевания следовало, в первую очередь, выполнить контрольное обследование для оценки успешности эрадикационной терапии, проведенной в июне 2014 г. Кроме того, была необходима ЭГДС со взятием биоптатов минимум из пяти точек с последующей оценкой прогноза по системе OLGA [12]. Результат ¹³C-уреазного дыхательного теста составил 1,3‰, что свидетельствовало об эффективности проведенного антигеликобактерного курса.

Сывороточные показатели полностью совпали с данными углубленного эндоскопического и гистологического исследования, позволяя при этом оценить функциональное состояние слизистой оболочки желудка. Пепсиноген I составил 92 мкг/л (N 30–160), пепсиноген II — 4 мкг/л (N 3–15), соотношение пепсиногена I к пепсиногену II — 23 (N 3–20); гастрин-17 (базальный) — 4 пмоль/л (N <7), гастрин-17 (стимулированный) — 17 пмоль/л (N 3–30), антитела к *H. pylori* — 58 ЕД (<30 — отрицательный результат, >30 — положительный). Таким образом, у больной отмечены достаточно высокие показатели уровня пепсиногена I и соотношения пепсиногена I к пепсиногену II, что свидетельствует об отсутствии атрофии тела желудка (конкретно имела минимально выраженная кишечная метаплазия, что может служить лишь признаком его минимальной атрофии) и указывает на сохранение пепсиногенпродуцирующей функции. Низкий показатель базального гастрин-17 — это признак атрофии антрального отдела желудка, которая сформировалась в результате длительного течения хронического геликобактерного гастрита. Однако

стимулированный гастрин-17 находился в пределах нормальных значений, что следует трактовать как сохранение функции гастринпродуцирующих клеток этого отдела несмотря на атрофию. Все вместе эти данные скорее указывают на сохраненную или даже повышенную кислотопродуцирующую функцию желудка.

Для объективной оценки кислотопродуцирующей функции проведено 24-часовое мониторирование pH в пищеводе и желудке (рис. 8) — зарегистрированы немногочисленные физиологические кратковременные кислые гастроэзофагеальные рефлюксы ($\text{pH} < 4$) в течение дня, связанные с приемом пищи, бессимптомные. В ночное время зафиксированы кратковременные один кислый и единичные слабокислые рефлюксы, бессимптомные. Индекс Demeester в норме. По данным 24-часовой pH-метрии желудка (тело и кардиальный отдел), определяется гиперацидность. В теле желудка отмечаются признаки дуоденогастрального щелочного рефлюкса в дневные и в ночные часы.

При стандартной ЭГДС от 29.09.2014 г. сделано заключение о катаральном рефлюкс-эзофагите, кардиальной грыже, антральном гастрите с атрофией и наличием участка с умеренно измененным рельефом слизистой оболочки. Забор биопсийного материала для гистологического исследования был выполнен по протоколу для оценки прогноза течения хронического гастрита в рамках системы OLGA. Биоптаты взяты из 5 точек — по большой и малой кривизне из антрального отдела, из угла желудка, по большой и малой кривизне тела желудка [12].

В антральном отделе картина хронического гастрита слабо выраженной (1-й степени) активности с минимальными признаками атрофии (стадия 0–1). В одном из биоптатов — фокусы кишечной метаплазии, занимающие до 10% площади взятого образца. В области угла желудка изменения аналогичные. В теле желудка картина очагового слабо выраженного (1-й степени) атрофического гастрита с распространенной кишечной метаплазией — до 20% площади (стадия I). Гистологические данные подтверждают успешную эрадикацию пилорического геликобактера — активность гастрита оценивается как нулевая, а лимфоплазмочитарная инфильтрация как минимальная.

В результате проведенных исследований продемонстрированы хронический постгеликобактерный неактивный гастрит антрального отдела желудка с фокусами кишечной метаплазии эпителия слизистой оболочки (до 10%) и выраженной гиперплазией фовеолярного слоя, хронический атрофический гастрит тела желудка с участками кишечной метаплазии (до 20%). Был сформулирован клинический диагноз: хронический гастрит с минимально выраженной атрофией и кишечной метаплазией эпителия слизистой оболочки тела

желудка и умеренно выраженной атрофией и кишечной метаплазией антрального отдела. С прогностической точки зрения по OLGA-системе выявлена 2-я стадия гастрита, т. е. риск развития у больной рака желудка кишечного типа выше, чем в популяции, на 10–15%. Рекомендован эндоскопический контроль с проведением биопсии через 1 год. В случае сохранения той же стадии гастрита дальнейшее эндоскопическое наблюдение через 3 года.

Таким образом, гистологическое заключение о дисплазии эпителия СО желудка требует дифференцированной тактики ведения пациентов, однако выжидательной эта тактика не может быть никогда. Так, в первом представленном клиническом наблюдении, когда при дисплазии высокой степени одновременно была выявлена преинвазивная аденокарцинома, комплексное эндоскопическое исследование исключило возможность эндоскопического лечения и была проведена дистальная субтотальная резекция желудка с анастомозом по Ру и регионарной лимфодиссекцией D2. Дисплазия высокой степени чревата риском синхронного наличия или развития раннего или инвазивного рака желудка [13].

Согласно рекомендациям *Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии* (ESGE), пациенты с дисплазией низкой степени при отсутствии эндоскопически определяемых локальных изменений СО желудка нуждаются в наблюдении в течение года после получения такого гистологического заключения. В случае обнаружения эндоскопически определяемого поражения следует выполнить внутрипросветную эндоскопическую резекцию слизистой оболочки, в том числе с диссекцией в подслизистом слое, в частности для более полного гистологического исследования удаленного единым блоком образования [8]. В одной из отечественных работ авторы наблюдали за 190 пациентами после эндоскопической резекции СО желудка по поводу дисплазии эпителия низкой степени, проводя на протяжении 2 лет эндоскопические осмотры и повторные биопсии каждые 6 месяцев. Ими было рекомендовано прекращение наблюдения при отсутствии за этот период рецидива заболевания [14]. Вместе с тем имеются данные о достаточно частом выявлении синхронных и метахронных очагов дисплазии эпителия слизистой желудка. Так, при наблюдении (в среднем в течение 37,3 мес) за 357 пациентами после эндоскопической резекции СО желудка по поводу дисплазии эпителия синхронные ее очаги были выявлены в 20,8%, а метахронные — в 20,1%, причем синхронный инвазивный рак был обнаружен в 8,7%, а метахронный — в 5,4% случаев [15].

Заключение

Принципиальное значение в тактике ведения больного после эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка, в том числе с диссекцией в подслизистом слое, по поводу тяжелой дисплазии эпителия или ранней аденокарциномы имеет проведение эрадикации инфекции *H. pylori* [1, 8]. Успешная эрадикационная терапия снижает частоту метакронной неоплазии [16]. Встречаются сообщения о регрессии дисплазии низкой степени и атрофии спустя 2 года после устранения

H. pylori [17]. Эти сообщения, скорее всего, связаны с неопределенной дисплазией, отражающей реактивные изменения СО желудка, т. е. слабую дисплазию, которая может регрессировать после антигеликобактерной терапии.

Прогноз у пациента, как было продемонстрировано в клиническом наблюдении № 2, может определяться по уровню серологических маркеров состояния слизистой оболочки желудка (Гастропанель®) и, безусловно, по результатам ее комплексного мультимодального исследования с прицельным забором биопсийного материала.

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Драпкина О.М., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Зайцев С.В., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Маев И.В., Осипенко М.Ф., Сайфутдинов Р.Г., Сарсенбаева А.С. Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим геликобактерным гастритом (Материалы и резолюция Совета экспертов, 9 декабря 2013 г.) Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2014; 25(2):102-4.
- Ivashkin V.T., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Drapkina O.M., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Alekseyenko S.A., Zaytsev S.V., Korochanskaya N.V., Kurilovich S.A., Mayev I.V., Osipenko M.F., Sayfutdinov R.G., Sarsenbayeva A.S. Practical actions on prevention of stomach cancer in the Russian Federation: algorithm of chronic *H. pylori*-associated gastritis management (abstracts and resolution of experts panel, December, 9, 2013) Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol. 2014; 25(2):102-4.
- Correa P.A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res 1988; 48:3554-60.
- Correa P., Blanca Piazuelo M. The gastric precancerous cascade. J Clin Exp Pathol 2013; 3:147. doi:10.4172/2161-0681.1000147.
- De Vries A.C., van Grieken N.C., Loman C.W., Casparie M.K., de Vries E., et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. Gastroenterology 2008; 134:945-52.
- Lauwers G.Y., Carneiro F., Graham D.Y., et al. Gastric carcinoma. In: Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D., eds. WHO classification of tumours of the digestive system. 4: edn. Lyon: IARC Press, 2010:48-58.
- Sipponen P., Ranta P., Helske T., Kaariainen I., Maki T., Linnala A., Suovaniemi O., Alanko A., Harkonen M. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study. Scand J Gastroenterol 2002; 37:785-91.
- Iijima K., Abe Y., Kikuchi R., Koike T., Ohara S., Sipponen P., Shimosegawa T. Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and normal, healthy stomach. World J Gastroenterol 2009; 15(7):853-9.
- Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A.C., et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy 2012; 44(1):74-94.
- McNicholl A.G., Linares P. M., Nyssen O.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36(5):414-25.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(1):87-9.
- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., et al., Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Guidelines of the Russian gastroenterological association. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(1):87-9.
- Кононов А.В., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б., Бунова С.С., Шиманская А.Г. Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дигидрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации *H. pylori* и пролонгированном приеме препарата Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 24 (6):21-8.
- Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Rybkina L.B., Bunova S.S., Shimanskaya A.G. Cytoprotective effect of bismuth tripotassium dicitrate on gastric mucosa at *H.pylori* eradication and prolonged drug intake. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 24(6):21-8.
- Rugge M., Meggio A., Pennelli G., et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. Gut 2007; 56(5):631-6.
- Rugge M., Farinati F., Baffa R., et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric epithelial dysplasia. Gastroenterology 1994; 107:1288-96.
- Гучетль А.Я., Гучетль Т.А., Корочанская Н.В. Тактика ведения больных с диспластическими изменениями слизистой оболочки желудка низкой степени. Фундаментальные исследования 2014; 4-3:505-8.
- Guchetl A.Ya., Guchetl T.A., Korochanskaya N.V. Management of patients with low grade stomach mucosa dysplasia. Fundamentalnye issledovaniya 2014; 4-3:505-8.
- Baek D.H., Kim G.H., Park do Y., Lee B.E., Jeon H.K., Lim W., Song G.A. Gastric epithelial dysplasia: characteristics and long-term follow-up results after endoscopic resection according to morphological categorization. BMC Gastroenterol 2015;15(1):17. doi:10.1186/s12876-015-0249-7.
- Shin D.W., Yun Y.H., Choi I.J., et al. Cost-effectiveness of eradication of *Helicobacter pylori* in gastric cancer survivors after endoscopic resection of early gastric cancer. Helicobacter 2009; 14:536-44.
- Mansour-Ghanaei F., Joukar F., Mojtahedi K., Sokhanvar H., Askari K., Shafaeizadeh A. Does treatment of *Helicobacter pylori* infection reduce gastric precancerous lesions? Asian Pac J Cancer Prev 2015; 16(4):1571-4.

Уважаемые читатели!

Наш журнал предлагает Вашему вниманию новую рубрику — **Школа клинициста**. Регулярное решение клинических задач расширяет врачебный кругозор гастроэнтеролога. Надеюсь, что Вы найдете этот нестандартный учебный материал не только полезным, но и увлекательным.

Главный редактор **В.Т.Ивашкин**

Школа клинициста

Клиническая задача № 1*

45-летняя, замужняя, предменопаузальная женщина проходит очередной амбулаторный осмотр. Она не предъявляет жалоб, медицинский анамнез ее и ее семьи не приносит дополнительной информации. Лабораторные показатели 2-летней давности были нормальными, включая концентрацию холестерина. Не употребляет алкоголь, не курит. Ее образ жизни не предполагает наличие факторов риска ВИЧ инфекции. Симптомы депрессии не обнаруживаются.

При физикальном обследовании ИМТ 26 кг/м², АД 120/80 мм рт. ст. Недавние результаты исследования молочных желез, органов малого таза и РАР-мазка — без отклонений от нормы.

Вопрос. Какие дополнительные методы исследования помогут снизить у пациентки риск смерти на ближайшие 10 лет?

- A. Аускультация сердца
- B. Полный осмотр кожи
- C. Осмотр глазного дна
- D. Аускультация легких
- E. Нет необходимости проводить дополнительные исследования

Клиническая задача № 2*

46-летняя женщина с персистирующей астмой находится на плановом приеме у врача. Последний визит к врачу был 6 месяцев назад и в течение этого периода болезнь протекала без обострений на фоне соблюдения предписанного режима лечения, включавшего ингаляции кортикостероидов в высоких дозах и β -агониста пролонгированного действия, а также ингаляции альбутерола «по требованию» 1 раз в 1–2 недели. Пациентку устраивает как указанный характер лечения, так и необходимость редких ингаляций альбутерола.

Вопрос. Какую тактику лечения Вы предложили бы пациентке на будущее?

A. Продолжить ингаляции кортикостероидов и β -агониста пролонгированного действия в тех же дозах

B. Отменить ингаляции кортикостероидов и β -агониста

C. Продолжить ингаляции β -агониста пролонгированного действия и отменить ингаляционные кортикостероиды

D. Отменить β -агонист пролонгированного действия и уменьшить дозу ингаляционных кортикостероидов

Клиническая задача № 3*

26-летний мужчина рассказывает, что на протяжении последних 4 недель его состояние резко ухудшилось вследствие нарастающей по тяжести кровавой диареи, появления неотложных позывов на стул, ознобов и профузных потов. Курит в течение 8 лет. При физикальном обследовании внешне не производит впечатление больного. Отмечается умеренная болезненность при пальпации живота. Напряжение мышц живота и симптом Щеткина–Блюмберга не определяются.

Нб 120 г/л, лейкоциты $11,3 \times 10^9$ /л, СОЭ 38 мм/ч.

При колоноскопии видны области воспаления в толстой кишке, прослеживаются легкая ранимость слизистой оболочки, ее бугристость и глубокие изъязвления. Зоны воспаления разделены относительно сохраненными участками слизистой оболочки. Слизистые оболочки прямой кишки, как и подвздошной кишки, выглядят нормальными.

Гистологическое исследование биоптатов, взятых из воспаленных участков, указывает на колит с умеренной активностью. Гранулемы не обнаружены.

Вопрос. Назовите наиболее вероятный диагноз.

- A. Болезнь Крона
- B. Язвенный колит
- C. Микроскопический колит
- D. Иерсиниозный энтероколит
- E. Ишемический колит

* Обсуждение клинической задачи на с. 103

Обсуждение клинической задачи № 1.

Эта пациентка не имеет очевидных нарушений здоровья и не нуждается в дополнительных исследованиях.

Факторы наследственности, социального окружения и стиля жизни, которые заслуживают периодической медицинской оценки у всех бессимптомных лиц соответствующего возраста и пола, включают:

- 1) артериальную гипертензию,
- 2) гиперлипидемию,
- 3) курение,
- 4) рак шейки матки,
- 5) рак молочных желез,
- 6) колоректальный рак,
- 7) алкоголь.

Правильный ответ: Е.

Закключение. Периодические медицинские осмотры у бессимптомных лиц должны быть нацелены на выявление артериальной гипертензии, гиперлипидемии, рака шейки матки, рака молочных желез, колоректального рака, курения и злоупотребления алкоголем.

Обсуждение клинической задачи № 2.

Ингалируемые кортикостероиды в целом безопасны при лечении астмы. Однако их длительный прием в высоких дозах может вызвать такие побочные эффекты, как остеопороз, глаукома, катаракта, подкожные кровоизлияния и угнетение функций гипоталамо-адреналовой оси. Для ингалируемых кортикостероидов кривая доза—ответ выходит на плато при превышении дозы 400 мкг/день. Стабилизация течения астмы служит основанием для снижения дозы кортикостероидов. Наша пациентка должна перейти на их применение в средних дозах и продолжать прием β -агониста пролонгированного действия.

Контроль течения астмы эффективнее осуществлять на фоне комбинации умеренных доз кортикостероидов и пролонгированного β -агониста, нежели на фоне высоких доз стероидных препаратов без назначения β -агониста.

Преимущества пролонгированных β -агонистов при астме очевидны, однако беспокойство вызывает повышенная частота смерти у астматиков,

принимающих эти агенты. В инструкции применения β -агонистов включено это предостережение с целью предупреждения пациентов и врачей о существующем риске.

Последние клинические рекомендации указывают на необходимость придерживаться тактики «постепенно увеличивающейся дозы β -агонистов пролонгированного действия при лечении астмы».

Правильный ответ: С.

Закключение. У пациентов, принимающих высокие дозы ингаляционных кортикостероидов по поводу персистирующей астмы со стабильным течением, уменьшение дозы назначенного препарата необходимо для профилактики побочных эффектов.

Обсуждение клинической задачи № 3.

Колоноскопические изменения при язвенном колите включают распространенное воспаление слизистой оболочки с типичным вовлечением *rectum*. Глубокие язвы и дискретное поражение слизистой не характерны. Особенностью язвенного колита является непрерывный воспалительный процесс с захватом слизистой оболочки *rectum*. Язвенный колит чаще встречается у бывших курильщиков и у некурящих. При микроскопическом колите отсутствует клиника язвенного поражения толстой кишки. Наконец, анамнез жизни и заболевания пациента, а также результаты биопсии не дают оснований для диагнозов инфекционного или ишемического колита.

Правильный ответ: А.

Закключение. Болезнь Крона встречается, как правило, у курильщиков, тогда как язвенный колит — у бывших курильщиков и у некурящих.

Колоноскопические находки при болезни Крона включают: а) глубокие язвы, разделенные областями нормальной слизистой оболочки (дискретный процесс в отличие от непрерывного при язвенном колите) и б) сохраненную слизистую прямой кишки.

Колоноскопические изменения при язвенном колите проявляются распространенным воспалением слизистой оболочки с типичным вовлечением *rectum*. Глубокие язвы и дискретное поражение слизистой не характерны.

Резолюция Экспертного совета по созданию алгоритма диагностики и лечения абдоминальной боли

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Т.Л. Лапина¹, М.Ф. Осипенко³, М.А. Ливзан⁴, Ю.А. Кучерявый², В.Б. Гриневиц⁵, Е.К. Баранская¹, О.М. Драпкина¹, А.А. Шептулин¹, Д.И. Абдулганиева⁶, О.П. Алексеева⁷, Н.В. Корочанская⁸, В.И. Мордасова⁹, Е.А. Полуэктова¹, Л.В. Прохорова¹⁰, Е.И. Сас⁵, А.С. Трухманов¹, Л.П. Фаизова¹¹, С.В. Черемушкин²

¹ ПМГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра пропедевтики внутренних болезней

² МГМСУ им. А.И. Евдокимова, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

³ НГМУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета

⁴ ОмГМА Росздрава, курс гастроэнтерологии ПДО

⁵ ВМедА им. С.М. Кирова, 2-я кафедра терапии усовершенствования врачей

⁶ Казанский ГМУ, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета

⁷ ВМИ ФСБ, кафедра внутренних болезней

⁸ Кубанский ГМУ, кафедры хирургии № 1 с курсами абдоминальной хирургии и гастроэнтерологии ФПК и ППС

⁹ Воронежская областная клиническая больница № 1, отделение гастроэнтерологии,

¹⁰ УГМА, кафедра поликлинической терапии

¹¹ Башкирский ГМУ, кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИПО

Diagnostics and treatment abdominal pain algorithm: expert council resolution

V.T. Ivashkin¹, I.V. Mayev², T.L. Lapina¹, M.F. Osipenko³, M.A. Livzan⁴, Yu.A. Kucheryavy², V.B. Grinevich⁵, Ye.K. Baranskaya¹, O.M. Drapkina¹, A.A. Sheptulin¹, D.I. Abdulganiyeva⁶, O.P. Alekseyeva⁷, N.V. Korochanskaya⁸, V.I. Mordasova⁹, Ye.A. Poluektova¹, L.V. Prokhorova¹⁰, Ye.I. Sas⁵, A.S. Trukhmanov¹, L.P. Faizova¹¹, S.V. Cheremushkin²

¹ Sechenov First Moscow state medical university, Chair of internal diseases propedeutics;

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology;

³ Novosibirsk state medical university, medical faculty, Chair of internal diseases propedeutics;

⁴ Omsk State Medical Academy, Ministry of healthcare of the Russian Federation, gastroenterology section of postgraduate education course;

⁵ Kirov military medical academy, chair of internal diseases, postgraduate medical education course #2;

⁶ Kazan State Medical University, medical faculty, chair of internal diseases, hospital course;

⁷ Military Medical Institute, Federal Security Service, chair of internal diseases;

⁸ Kuban State medical university, Faculty postgraduate education and professional retraining, chair of surgery #1, with course of abdominal surgery and gastroenterology;

⁹ Voronezh regional clinical hospital #1, department of gastroenterology,

¹⁰ Ural state medical academy, chair of outpatient therapy;

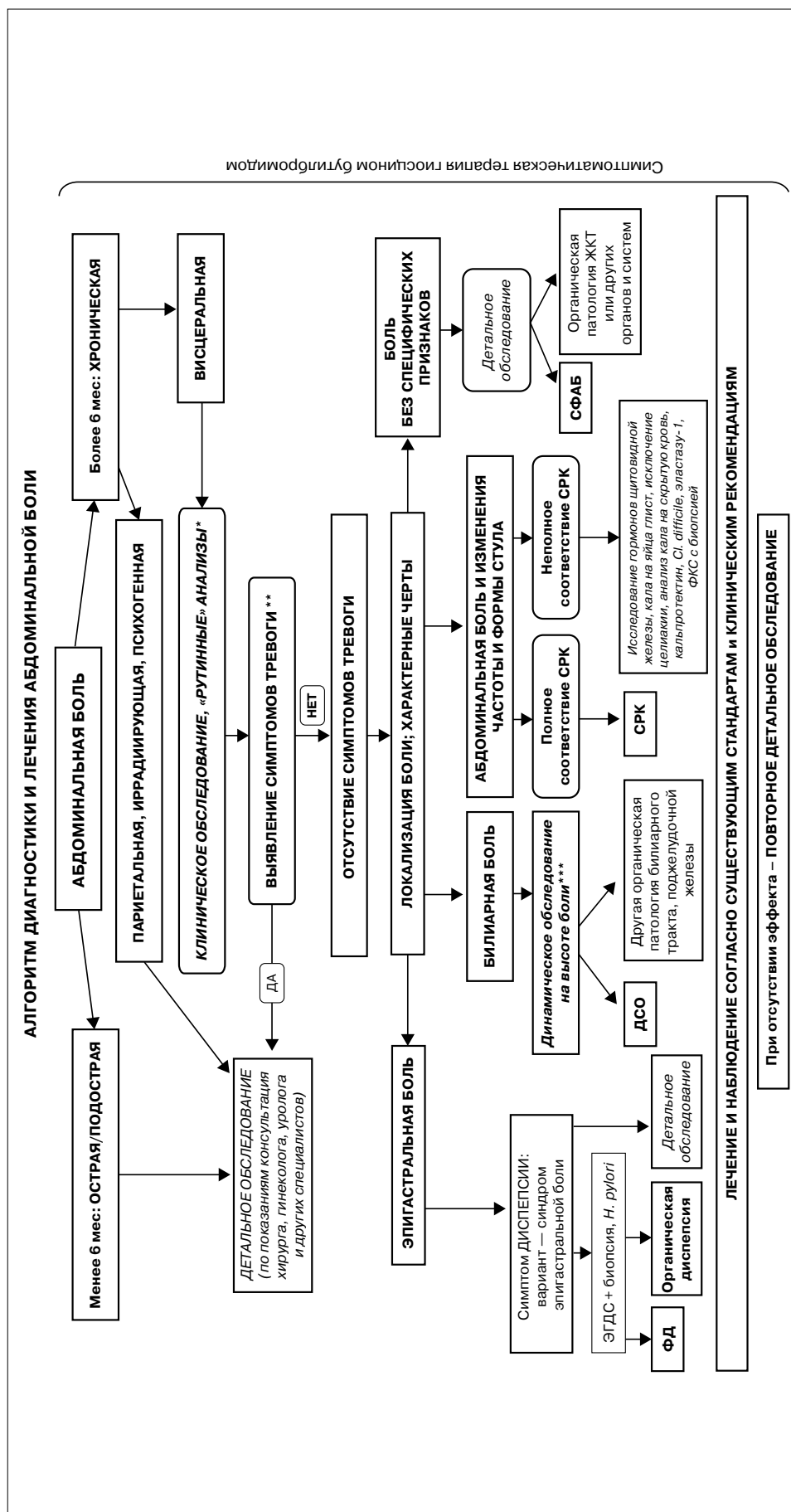
¹¹ Bashkir State Medical University, Chair of internal diseases and general medical practice with course of geriatrics, Institute for professional education

Заседание Совета экспертов проходило 20 октября 2014 г. в рамках международного конгресса UEGW (United European Gastroenterology Week) в г. Вена с поддержкой интернет-трансляцией через портал www.internist.ru.

Боль в животе — один из самых значимых симптомов в практике врача-интерниста. Он служит в большинстве случаев «визитной карточкой» патологического процесса в брюшной полости. При высокой встречаемости этого симптома в популяции оперативное установление его причины и сво-

временное купирование представляют серьезную диагностическую и лечебную проблему. Согласно докладу Всемирной организации гастроэнтерологов и эндоскопистов (OMGE), точность диагностики причин боли в животе к началу XXI века составляла лишь 50%, а длительность установления диагноза — от 8 до 37 недель.

Российская гастроэнтерологическая ассоциация и Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов в 2005 г. в помощь практикующему врачу разработали и популяризировали ступенчатый алгоритм выбора препаратов для купиро-



Примечания: ФД – функциональная диспепсия; ДСО – дисфункция сфинктера Одди; СРК – синдром раздраженного кишечника; СФАБ – синдром функциональной абдоминальной боли; ЭГДС – эндоскопическое исследование пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки; *H. pylori* – геликобактерная инфекция *К рутинным анализам относятся: общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови на билирубин, холестерин, глюкозу, аланин- и аспартатаминотрансферазы, щелочную фосфатазу, гамма-глутамилтранспептидазу, С-реактивный белок, мочевины, креатинин, холестерин, липазу; электрокардиография, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, гинекологический осмотр.

** Симптомы тревоги: боль длительностью до 6 месяцев; ночной характер боли; кровь в кале, рвотных массах; возраст 50 лет и старше; онкологические заболевания в семье, а также восстановительные заболевания кишечника, энтеропатии; лихорадка; потеря массы тела; изменения в периферической крови (лейкоцитоз, повышение/понижение СОЭ, анемия и др.); изменения, выявленные при непосредственном обследовании больного или с помощью инструментальных методов (гепатомегалия, спленомегалия, увеличение лимфоузлов и т. д.); изменения лабораторных показателей мочи, кала и крови (гематурия, гипербилирубинемия, гипергликемия и пр.); стойкая рвота; дисфагия.

*** На высоте боли: биохимическое исследование крови (билирубин, аминотрансферазы, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, липаза, амилаза), диаметр холедоха. При необходимости: исследование функции желчного пузыря, микроскопия желчи, эндоскопическое ультразвуковое исследование поджелудочной железы, анализ панкреатической эластазы, осмотр фатерова соска.

вания хронической боли в животе в зависимости от ее интенсивности и ведущего механизма развития. Сложность рассматриваемой проблемы, необходимость исключения ошибок дифференциального диагноза, ответственность за применение соответствующей лечебной тактики, разработка клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации для большого числа гастроэнтерологических заболеваний (www.gastro.ru) способствовали своевременному созданию подробного алгоритма диагностики и лечения абдоминальной боли.

1. Совет экспертов утверждает алгоритм диагностики и лечения абдоминальной боли (см. рисунок).

2. Согласно алгоритму на первом этапе следует выделить пациентов для неотложного обследования и лечения, в том числе страдающих от острой или подострой боли, что требует привлечения при необходимости хирурга, уролога, гинеколога и других специалистов. В неотложном обследовании нуждаются лица, страдающие париетальной болью.

3. В случае наличия у пациента хронической (продолжительностью более 6 месяцев) висцеральной боли и отсутствия симптомов тревоги терапевт или гастроэнтеролог на следующем этапе по локализации боли и особенностям клинической картины устанавливают диагноз органического или функционального заболевания.

4. Спазмолитические препараты являются важным средством для купирования висцеральной абдоминальной боли любого генеза — органи-

ческого и функционального. Спазмолитики не только купируют боль, но и способствуют восстановлению пассажа кишечного содержимого и улучшению кровоснабжения стенки органа. Их применение не сопровождается непосредственным вмешательством в механизмы болевой чувствительности, не оказывает влияния на париетальный тип боли и не затрудняет распознавание острой хирургической патологии.

5. Симптоматическая терапия спазмолитиками оправдана с момента обращения за медицинской помощью, на всех этапах диагностики абдоминальной боли, а в дальнейшем осуществляется согласно стандартам и клиническим рекомендациям ведения больных с соответствующими заболеваниями органов пищеварения.

6. Значение спазма как универсального звена в развитии многих гастроэнтерологических заболеваний и его доминирование как причины абдоминальной боли определяет широкое использование гиосцина бутилбромид в качестве эффективного и безопасного средства для устранения боли в животе. Спазмолитический обезболивающий эффект Бускопана® проявлялся на 15-й минуте при пероральном приеме. Быстрота наступления обезболивающего эффекта имеет решающее значение для качества жизни пациента. Гиосцина бутилбромид может быть назначен для купирования острой и хронической боли на любом этапе диагностического поиска и для курсовой терапии при установленном диагнозе.